UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1974 - N° 201

LA POMPE A SODIUM DU GLOBULE ROUGE

Etude chez les sujets normaux et dans le cadre de syndromes d'hypokaliémie chronique

THÈSE

présentée
à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 21 Juin 1974
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BERNARD Jean, Claudius
né le 27 Avril 1947
à SAINT-BÉRAIN-sous-SANSVIGNES 71300

Association Amicale des Etudiants en Pharmacie
de Lyon

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544713_0040

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1974 - N°

LA POMPE A SODIUM DU GLOBULE ROUGE

Etude chez les sujets normaux et dans le cadre de syndromes d'hypokaliémie chronique

THESE

présentée
à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 21 Juin 1974
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BERNARD Jean, Claudius
né le 27 Avril 1947
à SAINT-BÉRAIN-sous-SANSVIGNES 71300

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD LYON I
U.E.R. MEDECINE GRANGE-BLANCHE

8, avenue Rockefeller
69008 - LYON

- Président de l'Université : Professeur J. BOIDIN
- Premier Vice-Président : Professeur R. TOURAINE
- Deuxième Vice-Président : M. P. PONCET
- Troisième Vice-Président : M. C. BADOR

- Secrétaire Général : M. RAMBAUD

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université

MEDECINE : Grange-Blanche - Directeur : Professeur D. GERMAIN
Alexis-Carrel - Directeur : Professeur C. GIROD
Sud-Ouest - Directeur : Professeur J. ROBERT
Lyon-Nord - Directeur : Professeur GARIN J.P.
Directeur Honoraire : Professeur A. BERTOYE

Biologie humaine - Directeur : Professeur J.C. CZYBA
Techniques de Réadaptation - Directeur : Professeur A. MORGON (Maître de Conférences Agrégé)
Sciences pharmaceutiques - Directeur : Professeur M. CARRAZ
Sciences Odontologiques - Directeur : Docteur R. VINCENT
Institut Régional d'Education physique et sportive - Président du Conseil d'U.E.R. Professeur R. GUILLET
Directeur : M. A. MILLON

Mathématiques - Directeur : Professeur G. MAURY
Physique - Directeur : Professeur R. UZAN
Chimie et Biochimie - Directeur : Professeur J. HUET
Sciences de la nature - Directeur : Professeur J. BRUN
Sciences physiologiques - Directeur : M.R. FONTANGES (Maître de Conférences Agrégé)
Institut Universitaire de Technologie n° 1 : Directeur : Professeur B. POUYET
Institut Universitaire de Technologie n° 2 : Directeur : M. J. GALLET
Directeur E.N.S.A.M.

Observatoire - Directeur : Professeur BIGAY J.H.
Physique nucléaire - Directeur : Professeur A. SARAZIN
Mecanique - Directeur : Professeur J. MATHIEU

A mes parents,

En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance
Ils resteront toujours l'exemple.

A ma cousine Monique MARTINON, en souvenir,

A mes frères et soeurs,

A toute ma famille.

A Arlette BENSOUSSAN dont l'amitié m'est si précieuse,

A Jean-Pierre LAZERGES, en souvenir de notre amitié complice

A Yves LASNE dont la contribution fut irremplacable pour toute la partie expérimentale de ce travail;

A Madame CELLIER qui avait ouvert la voie.

A tous mes amis.

A Notre Maître et Président de thèse le Professeur R. CREYSSEL

Nous avons depuis plusieurs semestres le plaisir de travailler à ses côtés dans une ambiance particulièrement agréable.
Laissant une large place à l'initiative personnelle sa disponibilité est constante pour nous faire profiter de son expérience et nous guider dans nos travaux.
Nous sommes très flattés qu'il ait bien voulu juger ce travail pour lequel il nous a largement conseillé.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse considération.

A nos Juges :

- Monsieur le Professeur R. FRANCOIS :

Nous sommes très honorés qu'il ait bien voulu accepter de juger ce travail. Sa haute valeur dans le domaine ardu de la pédiatrie rend ses critiques particulièrement précieuses.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect.

-Monsieur le Professeur A. FREDERICH :

Il nous fait bénéficier de sa double compétence de pédiatre et de biologiste pour juger ce travail.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance.

- Monsieur le Professeur Agrégé M. DAVID

La chaleur de son accueil et la facilité de son abord ont rendu particulièrement agréables les entretiens nombreux que nous avons eu, abusant de son temps, pour élaborer ce travail tout au long duquel nous avons largement bénéficié de ses conseils dans un domaine qu'il connait parfaitement.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

Au Docteur P. ARNAUD

Il s'est intéressé le premier au problème
Sa haute valeur scientifique jointe à une bonne humeur constante et à un optimisme dont il ne se départit jamais nous ont permis de mener à bien ce travail pour lequel il nous a constamment prodigué ses précieux conseils.

Au Docteur L. SANN

Il joint une personnalité attachante à un clinicien averti en biologie. Nous avons largement profité de ses connaissances étendues sur la biologie ionique dans le cadre de maladies auxquelles il s'intéresse particulièrement.

Aux Professeurs R. FRANCOIS, M. JEUNE, F. LARBRE et M. BERTHENOD

qui nous ont permis d'explorer les malades de leur service et d'avoir accès aux documents les concernant.

A tout le personnel du laboratoire de Biochimie B
et en particulier aux personnes qui ont directement collaboré à ce travail.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur P.F. GIRARD

Monsieur le Professeur PEYCELON

Monsieur le Professeur CREYSSEL

Monsieur le Professeur VIGNON

Monsieur le Professeur Agrégé BRUNE

Monsieur le Professeur PAPILLON

Monsieur le Professeur Agrégé CROISILLE.

- LA POMPE A SODIUM DU GLOBULE ROUGE -

Etude chez les sujets normaux et dans le cadre de syndromes d'hypokaliémie chronique

Liste des abréviations employées dans les observations

ACTH : Adenocorticotropie hormone - Corticostimuline.

HGH : Growth hormone - Hormone de croissance

ADH : Antidiuretic hormone - Hormone antidiurétique

TRF : Thyreotropin releasing factor

TSH : Thyroid stimulating hormone - Thyreostimuline

DS : Deviation standart

UIV : Urographie intraveineuse

ARP : Activité rénine plasmatique

PBR : Ponction biopsie rénale

I - INTRODUCTION

C'est en 1949 avec H.H. USSING (185) que le terme de pompe apparaît dans la littérature pour caractériser les transports ioniques actifs à travers les membranes biologiques. Depuis cette date, plusieurs auteurs se sont efforçés de caractériser ces mouvements en les différenciant des deux autres composantes : diffusion passive et échange diffusion.

Mais si le mécanisme de la pompe à sodium est maintenant bien connu, ce n'est que récemment que de nombreux auteurs se sont attachés à décrire des anomalies de son fonctionnement : citons simplement les études de E.K.M. SMITH (179) en 1970 sur l'hyperthyroïdie ; de M.F. VILLAMIL (189) en 1970 dans le cadre de l'infarctus du myocarde ; de A. LAPEY et J.D. GARDNER (113) en 1970 dans le mucoviscidose ; de G.J. NAYLOR (136) dans les mélancholies et surtout de J.D. GARDNER (65, 69) en 1971 et 1972 ; de G. GALL (64), HELBOCK et REYNOLDS (95) dans les pseudohyperaldostéronismes et J.C. PARKER (141) travaillant sur les globules rouges anormaux.

Cette étude se proposé d'évaluer les paramètres de la pompe à sodium dans quelques maladies comportant une hypokaliémie chronique (syndrome de BARTERR, maladie de LIDDLE, diarrhée chlorée congénitale) à partir de cinq malades des eervices de pédiatrie lyonnais.

Nous explorons dans ce travail les flux érythrocytaires du sodium dans les conditions normales de milieu et en présence de certains inhibiteurs spécifiques de la pompe à sodium, espérant cerner de plus près la pathogénie de ces syndromes.

2 - LE MATERIEL UTILISE

2.1 - Le globule rouge

Il paraît être le matériel d'étude le plus pratique. Facile à se procurer par simple ponction veineuse sur tube hépariné, il est en outre très résistant. Cette cellule anuclée, mais qui contient par ailleurs un équipement enzymatique important, présente surtout l'avantage de constituer un véritable système membranaire isolé en raison de ses échanges métaboliques extrêmement simplifiés.

2.2 - L'isotope 22 du sodium

L'étude des flux érythrocytaires a été effectuée à l'aide de l'isotope 22 du sodium. Ce choix a été fait à la lumière des caractéristiques des deux isotopes avec lesquels nous pouvions travailler (cf tableau 1).

Les raisons de notre choix en faveur du ^{22}Na repose sur les faits suivants :

- le rayonnement gamma est moins énergétique 1,28 MeV contre 1,37 et 2,76 pour le ^{24}Na. Nous avons en effet choisi de mettre à profit le rayonnement gamma ce qui nous a évité d'avoir recours au comptage en scintillation liquide, ce qui aurait ajouté une manipulation supplémentaire à un protocole déjà lourd.

Isotopes	Type de désintégration	Période
^{22}Na	β^+ γ	2,6 ans
^{24}Na	β^- γ	15 h
	Energie max - β	Energie mn β
^{22}Na	0,54 MeV	0,2 MeV
^{24}Na	1,39 MeV	0,54 MeV
	Energie max γ	Taux de désintégration
^{22}Na	1,28 MeV	7×10^{-4}
^{24}Na	1,37 ; 2,76	0,68

Tableau n° 1

- sa période de demi-vie est longue, évitant les calculs de correction en fonction du taux de désintégration, compte tenu de la durée totale de la manipulation,

- la radioprotection plus efficace puisque le rayonnement est moins énergétique. Par contre le ^{22}Na pose un problème de décontamination évident étant donné sa période de demi-vie de 2,6 années.

2.3 - Le compteur utilisé

PACKARD AUTOGAMMA couplé à l'électronique de l'appareil PACKARD 33-80.

Le comptage se fait par discrimination d'énergie au niveau du pic maximum du ^{22}Na.

2.4 -Le photomètre de flamme utilisé

Pour mesurer le sodium et le potassium intra et extra cellulaires. C'est un appareil de l'Instrumentation Laboratory Inc. (Boston, Massachussets) modèle 143.

2.5 - Le spectrophotomètre

Qui nous a servi pour la détermination du taux d'hémoglobine est un appareil JOBIN et YVON type MAROC II.

3 - LES MOUVEMENTS DU SODIUM ET DU POTASSIUM AU NIVEAU DES MEMBRANES

Trois sortes de mouvements sont possibles :

3.1 - Les mouvements passifs

La diffusion passive se traduit par un mouvement ionique dans le sens du gradient de concentration, elle tend donc à équilibrer

les concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane (107). En ce qui concerne le globule rouge, les mouvements passifs se soldent par une entrée du sodium et une sortie de potassium, puisque comme on le sait le potassium très abondant dans la cellule l'est peu dans le milieu extracellulaire, alors que le sodium très abondant dans le milieu extracellulaire, l'est peu dans la cellule. Dans ce domaine la notion à retenir est que la perméabilité membranaire du globule rouge au sodium et au potassium est fonction du degré d'oxydation de ceux-ci . D'autre part, signalons que DAVIS (43) a pu montrer une corrélation entre la pompe à calcium et les mouvements passifs du potassium, voire du sodium et du potassium comme le prétend J. C. PARKER (140).

3.2 - Le transport actif

Il produit des mouvements ioniques opposés aux gradients respectifs. C'est ce mécanisme qui nous retiendra plus particulièrement dans cette étude puisqu'il relève de la pompe à sodium et à potassium.

Phénomène actif, il est consommateur d'énergie. Le bilan énergétique sera abordé dans l'étude détaillée de la pompe à sodium.

3.3 - L'échange diffusion

C'est un processus hybride qui se traduit par l'existence de flux opposés concernant un même ion et c'est ainsi que l'on trouve des échanges sodium-sodium et potassium-potassium (126).

Cet échange particulier est le fait d'un transporteur, mais ne consomme d'énergie que celle nécessaire à l'association et à la dissociation de la molécule et du porteur (126).

Il est inhibé par l'ouabaïne (157, 177).

4 - ETUDE DE LA POMPE A SODIUM

On décrit sous ce terme le mécanisme qui assure les échanges actifs sodium-potassium membranaires (185).

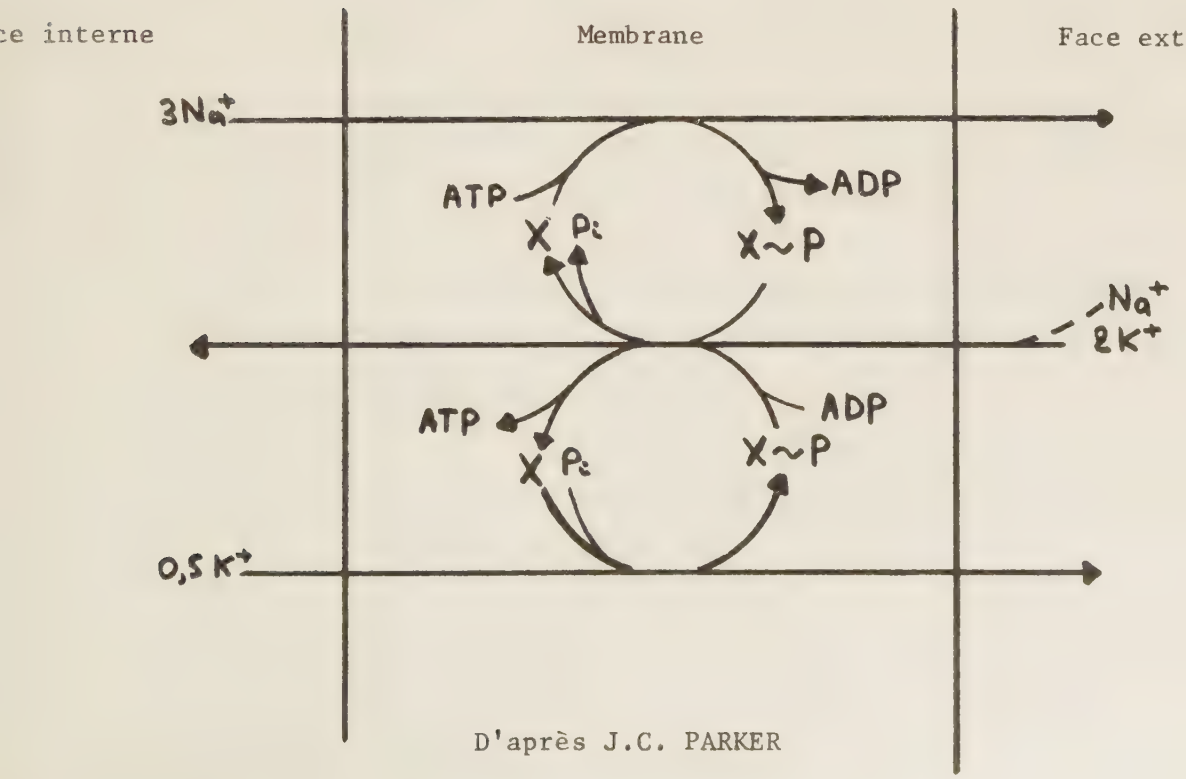
4.1 - Le bilan global

Le résultat du fonctionnement de la pompe à sodium se traduit par la sortie de trois ions sodium, l'entrée de deux ions potassium,pendant qu'une molécule d'adénosine triphosphate est hydrolysée, assurant la fourniture énergétique nécessaire (172, 173).

4.2 - Les détails du fonctionnement

4.2.1 - Notions générales

Ce mécanisme actif est le fruit d'un système enzymatique dénommé Adénosine triphosphatase à sodium et potassium par J.C. SKOU qui fut le premier à l'isoler. Cet enzyme assure les mouvements ioniques décrits plus haut et l'hydrolyse d'une molécule d'Adénosine triphosphate en Adénosine diphosphate, la séquence supposée étant la suivante (141).



D'après J.C. PARKER

X étant un composé membranaire qui se phosphoryle quand le sodium est pompé, et se déphosphoryle quand le potassium est pompé. On admet actuellement que ce composé pourrait être le 1,3 diphosphoglycérate qui se transformerait en 3 phosphoglycérate (153, 163).

Les échanges membranaires peuvent donc se traduire en différence d'affinité concernant les sites de fixation des ions. On a pu ainsi montrer que les sites internes présentent une affinité pour le sodium quatre à six fois supérieure à celle pour le potassium, alors que les sites externes présentent une affinité soixante à cent fois plus forte pour le potassium.

Ces différences d'affinité étant notées, on a pu mettre en évidence que la spécificité n'était pas absolue et que le potassium était concurrencé au niveau des sites externes par le sodium.

De même une partie du potassium contenu dans la cellule quitte celle-ci par réversibilité de la pompe, ce qui produit une synthèse d'adénosine triphosphate ; le phénomène a bien été démontré par l'incubation de globules rouges dans un milieu riche en sodium, sans potassium, la réversibilité de la pompe a été objectivée par l'incorporation de ^{32}P dans les molécules d'adénosine triphosphate (82, 112, 120, 174).

Il est important d'insister sur la rapidité de ces échanges, elle nous a beaucoup gênée dans la mise au point du protocole concernant les mesures du temps zéro. Cette efficacité est assurée par l'existence de cent à trois cents pompes par érythrocyte, soit une à trois par micron carré de surface cellulaire (11).

La discussion reste ouverte en ce qui concerne la séquence des différents stades du fonctionnement intime de l'enzyme et l'on peut envisager :

- soit un mécanisme dans lequel se produisent consécutivement la sortie du sodium puis l'entrée du potassium au sein d'un système à une unité,

- soit un échange simultané des deux catégories d'ions dans un système à deux unités (177).

Le fonctionnement se découpe dans chacune des deux hypothèses en quatre stades qui se décomposent comme suit (cf tableau n° 2).

4.2.2 - Dans le système à une unité

Le premier stade : changement d'un système enzymatique d'une forme dans laquelle il peut accepter le sodium de la solution intérieure (Is) , en une forme où il peut échanger celui-ci avec la solution extérieure (Os).

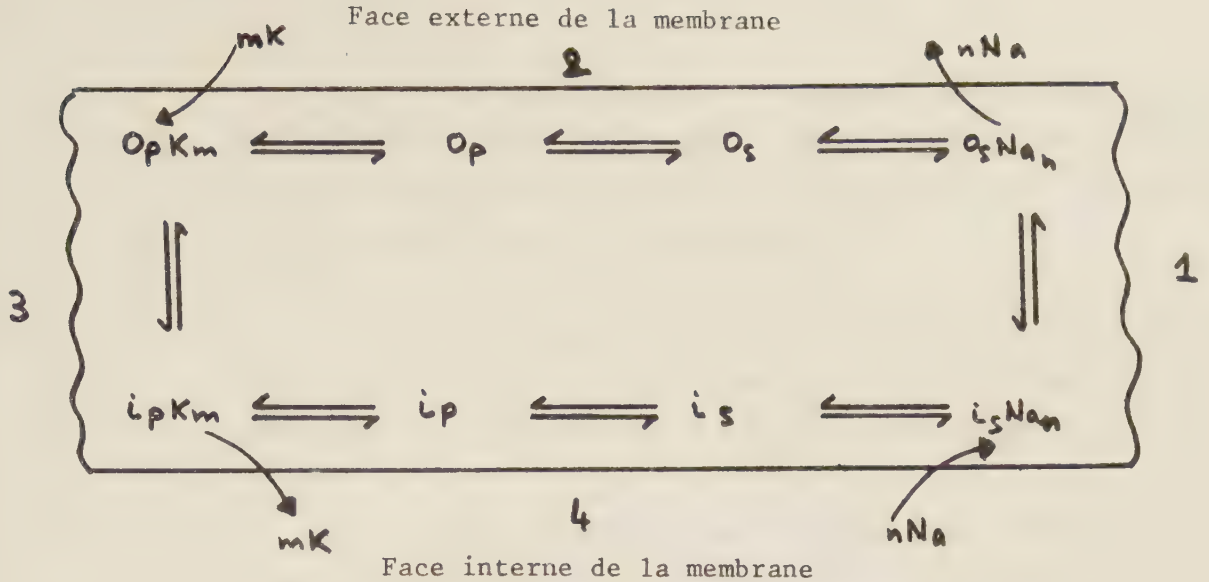
Le deuxième stade : changement d'affinité des unités. Changement d'une affinité plus grande pour le sodium en une affinité plus grande pour le potassium O_s à O_p .

Le troisième stade : transformation réversible d'un stade dans lequel le système peut échanger du potassium avec la solution extérieure.

Le quatrième stade : changement d'affinité . D'une affinité plus grande pour le potassium à une affinité plus grande pour le sodium.

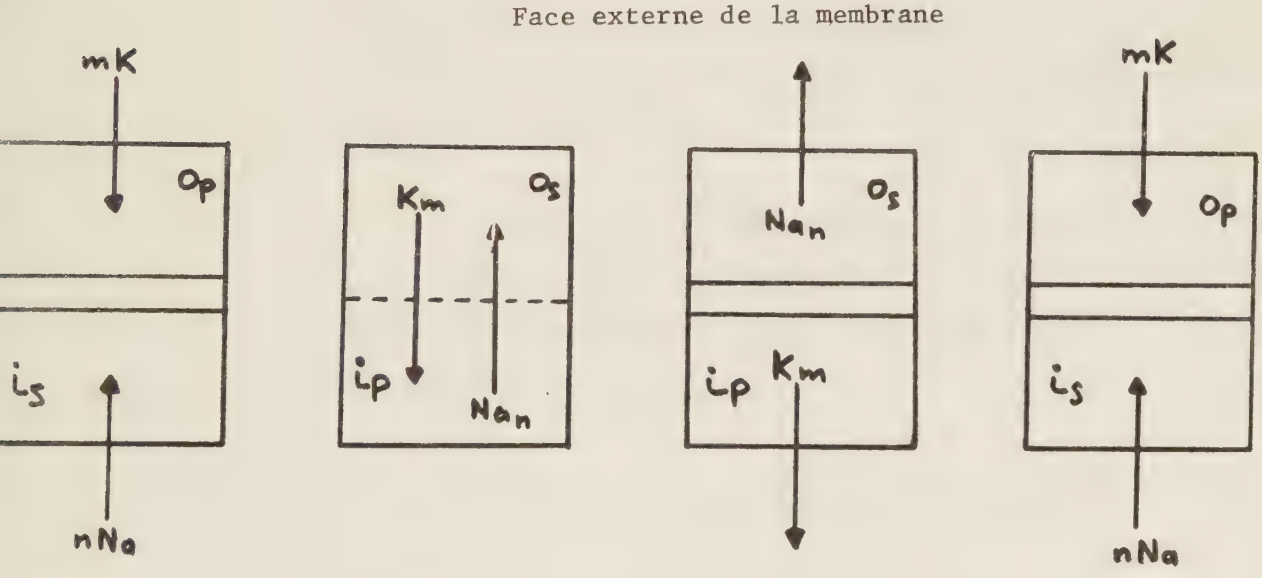
4.2.3 - Dans le système à deux unités.

Le premier stade : changement d'un stade dans lequel l'unité externe est dans une forme où elle peut accepter le potassium (unité en forme potassium O_p) et l'unité interne dans une forme où elle peut accepter le sodium (I_s) (mais où il n'y a pas d'échanges entre les deux unités), en un stade dans lequel les cathions dans certaines conditions (stade 2) peuvent être échangés entre les deux unités et à un degré moindre avec l'environnement.



Système à une unité (J.C. SKOU)

n : nombre d'éléments sodium mis en jeu
m : nombre d'éléments potassium mis en jeu
i : site interne
o : site externe
s : site fixant le sodium
p : site fixant le potassium



Système à deux unités (modifié d'après J.C. SKOU)

Schéma général montrant le transport du sodium vers l'extérieur et du potassium vers l'intérieur de la cellule

Tableau n° 2

Le deuxième stade : changement pour l'unité externe O, d'une affinité pour le potassium O_p en une affinité pour le sodium O_s ; et pour l'unité interne I d'une affinité pour le sodium I_s en une affinité pour le potassium I_p.

Le troisième stade : transformation réversible en un stade où le système peut échanger du potassium avec la solution interne et du sodium avec la solution externe, respectivement.

Le quatrième stade : retour à une affinité plus grande pour le potassium en ce qui concerne l'unité externe et pour le sodium en ce qui concerne l'unité interne : O_s en O_p et I_p en I_s.

4.3 - Les contingences énergétiques concernant la pompe

Le transport actif du sodium et du potassium demande, nous l'avons vu, de l'adénosine triphosphate et du magnésium, cet ion étant nécessaire à l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate avec lequel il forme un complexe. Le cheminement est assuré d'une part par la protéine et d'autre part par le 1,3 diphosphoglycérate qui par ses transformations en 3 phosphoglycérate sert de volant régulateur dans le métabolisme de l'ion phosphate.

La concentration du complexe du magnésium libre et de l'adénosine triphosphate libre dépend du rapport entre le taux du magnésium et de l'adénosine triphosphate ainsi que de la constante de stabilité du complexe.

4.3.1 - Le mécanisme de l'action ATPasique

Celui-ci peut être résumé simplement dans les limites de nos connaissances actuelles par :

$$E + ATP \rightleftharpoons E - ATP$$

$$E - ATP \xrightleftharpoons{Na^+, Mg^{++}} P + ADP$$

$$E \quad P + H_2O \xrightleftharpoons{K^+} E + Pi$$

$$E + ATP + H_2O \xrightleftharpoons{Mg^{++}, Na^+, K^+} E + ADP + P_i$$

D'après J.C. SKOU (177)

Mais on s'est aperçu que la phosphorylation en présence de sodium était un mécanisme favorisé par rapport à la déphosphorylation en présence de potassium et certains auteurs (108) pensent que la sensibilité au magnésium serait différente d'une réaction à l'autre et le schéma proposé est alors le suivant

$$E + Mg \rightleftharpoons E - Mg$$

$$Mg - E + ATP \xrightleftharpoons{Na^+} Mg - E \sim P + ADP$$

$$Mg - E \sim P + Mg \rightleftharpoons Mg - E \sim P - Mg$$

$$Mg - E \sim P - Mg \xrightleftharpoons{(Na^+ ?)} Mg - E - P - Mg$$

$$Mg - E - P - Mg + H_2O \xrightarrow{K^+} Mg - E + P_i + Mg$$

La formation de l'intermédiaire n'a pas pu être prouvée formellement au niveau du globule rouge, car cette phosphorylation spécifique est peu importante en regard de la phosphorylation non spécifique dont l'erythrocyte est le siège (9).

Il apparaît, actuellement, que l'intermédiaire est un acyl-phosphate puisque cette réaction est inhibée par l'oligomycine.

La réaction ATPasique dépendante du sodium et du potassium se produirait à des pôles différents de la membrane et la conversion entre les différents intermédiaires phosphorylés pourrait constituer la translation elle-même.

4.3.2 - Spécificité nucléotidique de la Na-K ATPase

Si l'ATP est le substrat privilégié de la pompe, il n'est pas le seul possible (143), mais il est métabolisé quatorze fois plus rapidement que ITP et vingt sept fois plus rapidement que GTP.

4.4 - Notions structurales

Bien que l'ATPase membranaire ait fait l'objet de nombreuses études, la composition chimique et la structure ne sont connues que très partiellement.

Elle est constituée d'une partie protéique et d'une partie lipidique qui contribue sans doute à la composition de la structure du site catalytique (139).

On se pose, par ailleurs, la question de savoir si l'ATPase est réellement la combinaison d'une phosphokinase et d'une phosphatase, opinion vers laquelle penchent actuellement la plupart des auteurs.

Les recherches structurales concernant la partie protéique, entreprises par SOMOGYI , ont conduit à des notions très intéressantes : cet auteur a constaté que la trypsine inhibait l'activité ATPasique et que cette inhibition était en partie levée par le sodium, le potassium ou le magnésium séparément ou ensemble et l'addition ultérieure d'ATP

modifie l'effet protecteur de ces cations. Sans entrer dans les détails des différents effets produits, il est apparu que la combinaison avec les ions induisait un changement dans la conformation moléculaire de l'enzyme, une forme étant stabilisée par ATP, Na, Mg (Mg - E ~ P) ; l'autre par ATP, K, Mg (Mg - E). La configuration de la molécule dépendant de sa phosphorylation ou de sa non phosphorylation.

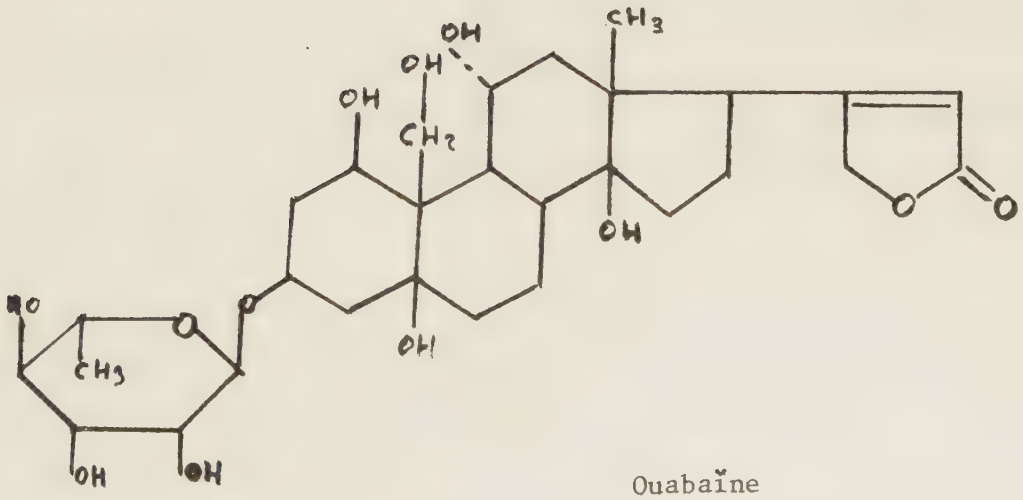
Le rôle des phospholipides de l'enzyme est très discuté (204) : en effet les méthodes d'extraction des lipides lésant aussi les protéines, il est difficile de juger du changement éventuel de l'activité ATPasique et les connaissances actuelles ne permettent que de leur accorder un rôle dans le maintien de la partie protéique dans une conformation permettant à l'activité enzymatique de se manifester.

4.5 - Les inhibiteurs de la pompe à sodium

4.5.1 - L'ouabaïne

La g. strophantine ou ouabaïne est un glycoside cardiotonique connu depuis longtemps pour bloquer le mécanisme de la pompe à sodium.

Sa structure est la suivante :



Ouabaïne

C'est une poudre blanche, cristalline, extraite de Strophantus Gratus, liane d'Afrique centrale.

4.5.1.1 - Sa combinaison avec l'ATPAase

La démonstration de la combinaison du glycoside avec l'enzyme a été effectuée par JORGENSEN et coll. (102) d'une façon élégante. Cet auteur travaillant sur des cellules de rein de porc, a pu isoler dans un premier temps des préparations membranaires à activité Na-K-ATPasique hautement spécifique. A partir de ces préparations, il a pu immuniser des lapins.

Son étude a porté ensuite sur le globule rouge humain dont il a mis à incuber trois lots :

- le premier lot est mis à incuber dans des conditions normales,

- dans le deuxième lot , l'auteur incorpore de l'antisérum à l'intérieur des érythrocytes,

- les globules rouges du troisième lot sont laissés intacts et l'on ajoute l'antisérum au milieu d'incubation.

On observe alors :

- dans le premier lot, des flux sodés comparables à ceux des autres auteurs : témoin,

- dans le deuxième lot, une inhibition complète des flux sodés sensibles à l'ouabaïne,

- dans le troisième lot, aucun changement des flux sodés n'intervient, ce qui nous éclaire doublement sur le mode d'action de l'ouabaïne.

. Tout d'abord l'ouabaïne se combine à la Na-K-ATPase et entraîne ainsi une inhibition de son action. Nous verrons plus loin la conséquence exacte de cette liaison ouabaïne - ATPase telle qu'elle est actuellement interprétée.

. La deuxième conclusion à tirer de l'expérience est, que cette liaison doit se faire à l'intérieur de la membrane puisque c'est là qu'apparemment l'enzyme se loge, ou taut au moins l'enzyme dit "sous forme sodium", expression indiquant que l'enzyme est sous une forme où le sodium peut se combiner à lui.

4.5.1.2 - L'interprétation actuelle de l'action de l'ouabaïne sur l'ATPase

Elle est le fait principalement de LINDERMAYER (123,134), WHITTAM et coll. (198) , GARDNER et coll. (71) et LISHKO et coll. (125) ERDMANN et SCHONER (56, 57, 58).

On a pu constater qu'en présence de Mg^{++} , d'ouabaïne, l'incorporation du phosphore 32 dans la Na-K-ATPase qui se produit est inhibée spécifiquement par le potassium. Plus exactement le potassium diminue la proportion d'ouabaïne qui se lie à l'enzyme mais ne change pas la capacité de l'enzyme à former une liaison avec l'ouabaïne. Ceci voudrait donc dire que la formation d'un enzyme phosphorylé à partir de P_i, reflèterait soit une réversibilité partielle de la réaction catalysée par la Na-K-ATPase, soit l'activation d'une autre voie conduisant à un phosphoenzyme.

L'ouabaïne entraînerait donc un changement conformationel de l'enzyme sur les préparations de celui-ci, en présence de Mg^{++} et P_i. En l'absence de ces deux ligands aucun effet ne se produirait. Ceci conduit à interpréter l'action de l'ouabaïne comme une transition allostérique au niveau de l'enzyme, qui aurait donc, en ce qui concerne le transport des ions, un site flexible (123, 124).

D'autres auteurs (202) pensent qu'un changement conformationel, au niveau de la partie protéique de l'enzyme phospholipoprotéique que constitue l'ATPase, doit se produire pour permettre la liaison avec l'ouabaïne. Le changement conformationnel serait induit par le sodium et c'est l'ATPase qui fixe le sodium qui peut accueillir l'ouabaïne ; celle-ci produisant à son tour une transition allostérique interdisant la fixation du potassium au niveau des sites spécifiques.

On peut donc schématiser,comme suit,l'interaction de l'ouabaïne et de la pompe à sodium (R. WHITTAM et coll. 198).

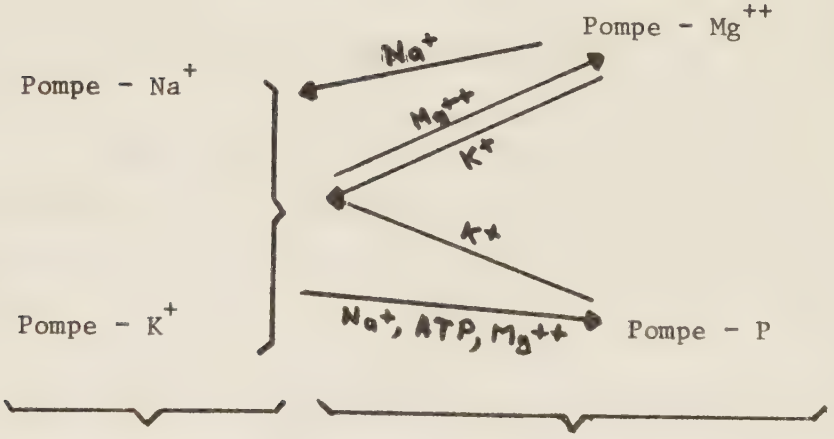
$$\text{Pompe} - Mg^{++} - \text{Ouabaïne} \rightleftharpoons \text{Pompe} - Mg^{++} + \text{Ouabaïne}$$

Cette réaction est déplacée à droite en présence de cations qui inhibent la liaison par les réactions :

$$\text{Pompe} - Mg^{++} + Na^{+} \rightleftharpoons \text{Pompe} - Na^{+} + Mg^{++}$$

$$\text{Pompe} - Mg^{++} + K^{+} \rightleftharpoons \text{Pompe} - K^{+} + Mg^{++}$$

L'interaction globale pourrait être schématisée ainsi :



Taux d'inhibition maximum 50 %

- K^{+} : 2mM
- Na^{+} : 20 mM

D'après WHITTAM et CHIPPERFIELD (198)

4.5.1.3 - Influence du potassium du milieu sur l'action de l'ouabaïne

L'ion potassium qu'il soit à l'intérieur ou à l' extérieur des globules rouges, diminue l'action inhibitrice de l'ouabaïne. L'action de l'ion potassium s'exerce en présence aussi bien qu'en l'absence de phosphate inorganique dans le milieu.

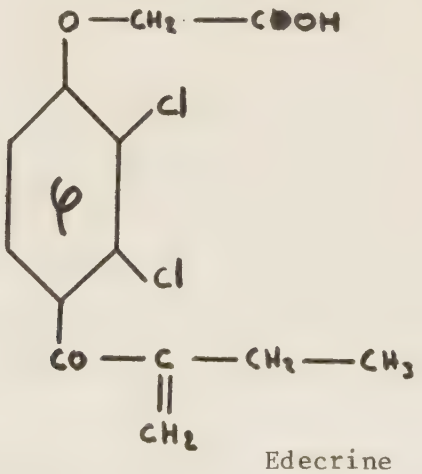
D'autre part, l'action de l'ion potassium est maximum quand celui-ci se trouve de part et d'autre de la membrane.

Compte-tenu de ces remarques de l'action du potassium sur le taux de liaison de l'ouabaïne avec la Na-K-ATPase, on peut parler entre l'ouabaïne et l'ion potassium d'une inhibition de type compétitif au niveau du site de transfert (2, 6, 12, 17).

4.5.2 - L'acide éthacrynique

4.5.2.1 - Notions structurales

L'acide éthacrynique est l'acide 2,3-dichloro 4- (2-méthylène-butyryl) phénoxy acétique de formule brute $C_{13}H_{12}Cl_2O_4$, de poids moléculaire 303,15 et dont la formule développée se présente comme suit :



Edecrine

4.5.2.2 - L'action globale de ce diurétique se solde au niveau du globule rouge par une diminution de l'entrée du sodium qui fut d'abord interprétée comme un changement induit au niveau de la perméabilité membranaire, et une diminution de la sortie de ce

même sodium qui fut interprétée comme une action sur la Na-K-ATPase (13, 33, 42, 193).

Une exploration plus poussée du mode d'action de l'acide ethacrynique a conduit à penser que l'entrée du sodium est inhibée par des concentrations inférieures à celles inhibant la sortie du sodium. On aurait donc dans ce cas une diminution du contenu erythrocytaire en sodium, pour des concentrations basses de l'ordre de 7 à 10 mg % et une augmentation de ce même contenu pour des concentrations élevées d'acide éthacrynique (90).

Cette donnée, en ce qui concerne l'interprétation de nos résultats, est absolument fondamentale.

4.5.2.3 - Le mode d'action de l'acide éthacrynique

Il consiste en une fixation de cette substance sur les groupements sulfydriles de l'enzyme (59).

La fixation au niveau de la Na-K-ATPase est facilitée par Na^+ , P_i, Mg^{++} , P_i, Na^+ , Mg^{++} , ATP ; elle est empêchée par ATP, ADP, K (13).

Mais, le site de fixation de l'acide éthacrynique est différent de celui de l'ouabaïne puisque l'ouabaïne ne change pas le taux d'inhibition de l'hydrolyse de l'ATP par l'acide éthacrynique.

Cette constatation apporte une preuve supplémentaire de l'interprétation allostérique du mode d'action de ces deux ligands.

Il est à noter aussi que l'action de l'acide éthacrynique est moins sélective que celle de l'ouabaïne puisqu'elle se manifeste au niveau de la Na-K-ATPase aussi bien que de la Mg-ATPase.

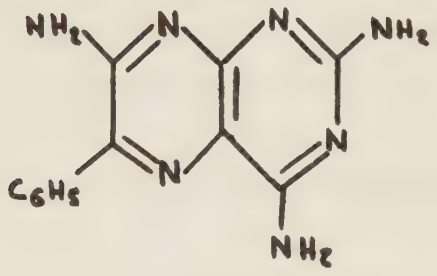
La démonstration de la fixation au niveau de groupements sulflydrils, qui était envisagée par de nombreux auteurs, a été

prouvée par KLAHR et coll. (104) qui ont mis en évidence l'absence d'action de l'acide ethacrynique sur l'enzyme, quand on a fait agir sur celui-ci, au préalable, le dithiothretol, réactif qui a pour rôle de protéger les groupements sulflydrils. Notons au passage que dans ces conditions l'action du furosémide est inchangée, son mode d'action se différenciant de celui de l'ouabaïne et de celui de l'acide éthacrynique.

4.5.3 - Le triamtérène

4.5.3.1 - Notions structurales

Le triamtérène est le (2, 4, 7-triamino-6 phénylpteridine) dont la formule développée se présente comme suit :



Triamtérène

Son poids moléculaire est de 253,3.

4.5.3.2 - Mécanisme d'action au niveau du rein

Les particularités les plus marquantes sont :

- une action indépendante de la présence d'aldostérone,
- une action qui se surajoute à celle des spironolactones.

Le lieu d'action est le tube contourné distal où il diminue le passage du sodium du pôle muqueux au pôle séreux.

EHRLICH et CRABBE ont montré que le triamtérène inhibe le passage passif du sodium au pôle muqueux.

SALAKO et SMITH confirment ces faits et constatent, de plus, une réduction du pool de transport sodé intracellulaire; en outre le triamtérène n'inhibe pas la pompe à sodium du pôle séreux (159).

En ce qui concerne les effets globaux du triamtérène sur le métabolisme hydrominéral, ils s'exercent sur le tube rénal distal inhibant le transport du sodium en même temps que l'échange sodium-potassium est diminué de manière correspondante.

L'action du triamtérène est donc interprétée comme une inhibition non compétitive de l'aldostérone en ce qui concerne son influence sur les tubules distaux.

4.5.3.3 - Action sur le globule rouge

Cette substance revêt pour l'étude qui nous préoccupe un intérêt tout particulier et ceci pour deux raisons :

- l'absence d'effet du triamtérène sur le globule rouge normal qui semble être reconnu par tous les auteurs (41),

- l'effet très sélectif du triamtérène sur les patients atteints de pseudohyperaldostéronisme, dont il constitue le traitement principal avec la supplémentation potassique (121).

4.6 - La pompe vue à travers l'action des inhibiteurs

Nous avons vu les aspects théoriques de la pompe à sodium dans un premier chapitre, puis l'action des divers inhibiteurs sur les mouvements actifs du sodium relevant de cette pompe à sodium.

Certains auteurs, et en particulier HOFFMANN (97) se sont attachés à dissocier les diverses composantes de ces mouvements de ces mouvements actifs en fonction de l'inhibition exercée par l'ouabaïne d'une part, l'acide ethacrynique d'autre part et c'est ainsi qu'il décrit :

- la pompe IA dans laquelle la sortie du sodium est couplée et dépendante de la présence de potassium dans le milieu extérieur. Ceci est la pompe Na-K bien connue , qui tire son énergie de l'ATP. Elle est inhibée par les glucosides cardiotoniques et n'est pas affectée par la présence ou l'absence de sodium à l'extérieur.

- la pompe IB : la sortie du sodium requiert la présence de sodium dans le milieu extérieur. Le flux est inhibé par les glucosides cardiotoniques et n'est pas affecté par la présence ou l'absence du potassium dans le milieu extérieur.

- la pompe II dans laquelle la sortie du sodium qui, comme dans la pompe IB, demande la présence de sodium dans le milieu extérieur et est indépendante du potassium extérieur, mais au contraire est insensible à la présence de glucosides cardiotoniques. Le flux est inhibée par l'acide éthacrynique en présence d'une concentration maximale inhibitrice de glucosides cardiotoniques.

On peut simplifier, en divisant ces différentes composantes du flux en deux différentes pompes, compte-tenu de leur sensibilité aux glucosides cardiotoniques et à l'acide éthacrynique.

Les deux pompes peuvent opérer une sortie active du sodium qui équivaut à 90 à 95 % de la sortie de celui-ci, les 5 à 10 % restant sont dus aux flux passifs.

La pompe I agit pour 70 % (75 % pour IA, 25 % pour IB) et la pompe II 20 à 25 % .

Il ya en ce qui concerne la pompe II une contreverse tout au moins au niveau du globule rouge : DUNN assimile les flux classés par HOFFMANN comme relevant de la pompe II à un processus d'échange diffusion portant sur le sodium, en s'appuyant sur le fait que le

remplacement du sodium extérieur par du magnésium produit des effets identiques à ceux qui se produisent lorsque l'on ajoute de l'acide étharrynique ou du furosemide dans le milieu. D'autre part, ceux-ci n'exercent pas d'effet en l'absence de sodium dans le milieu extérieur (53).

Par contre au niveau du rein, la pompe II semble avoir une importance primordiale.

Ces différents termes pompe IA, IB et II ne recouvrent aucune entité anatomique ou moléculaire à ce jour mais ne sont que des artifices permettant de dissocier, en fonction de l'action des inhibiteurs, les transports actifs globaux en différentes composantes.

5 - LES MALADES EXPLORES

5.1 - Les entités pathologiques

Il s'agit de cinq enfants porteurs :

- d'un syndrome de BARTTER pour les trois premiers,
- d'un pseudohyperaldostéronisme proche du syndrome de LIDDLE pour la quatrième,
- d'un syndrome de diarrhée chlorée congénitale en ce qui concerne le dernier.

Nous allons donc exposer les caractéristiques principales de ces différentes entités pathologiques avant d'exposer les observations des différents malades.

5.1.1 - C'est en 1962 que F.C. BARTTER et coll. (19) décrivent chez un jeune garçon de 5 ans et un jeune homme de 25 ans un nouveau syndrome associant :

- sur le plan clinique :
  - . un retard mental
  - . un retard staturo-pondéral

- sur le plan biologique :
  - . un hyperaldostéronisme
  - . une alcalose hypokaliémique
  - . une tension artérielle normale
  - . une hyperplasie du complexe justaglomérulaire

à la ponction biopsie rénale.

5.1.2 - Le syndrome de LIDDLE fut rapporté en 1962 comprenant chez une jeune fille de 16 ans :

- une hypertension artérielle
- une alcalose hypokaliémique
- un taux d'aldostérone négligeable.

De plus : aucun minerallo corticoïde ne put être mis en évidence

. les patients ne réagissaient pas aux spironolactones

. elle fut équilibrée par la recharge potassique associée aux triamtérène .

. des anomalies familiales de la tension artérielle et de la kaliémie furent mises en évidence.

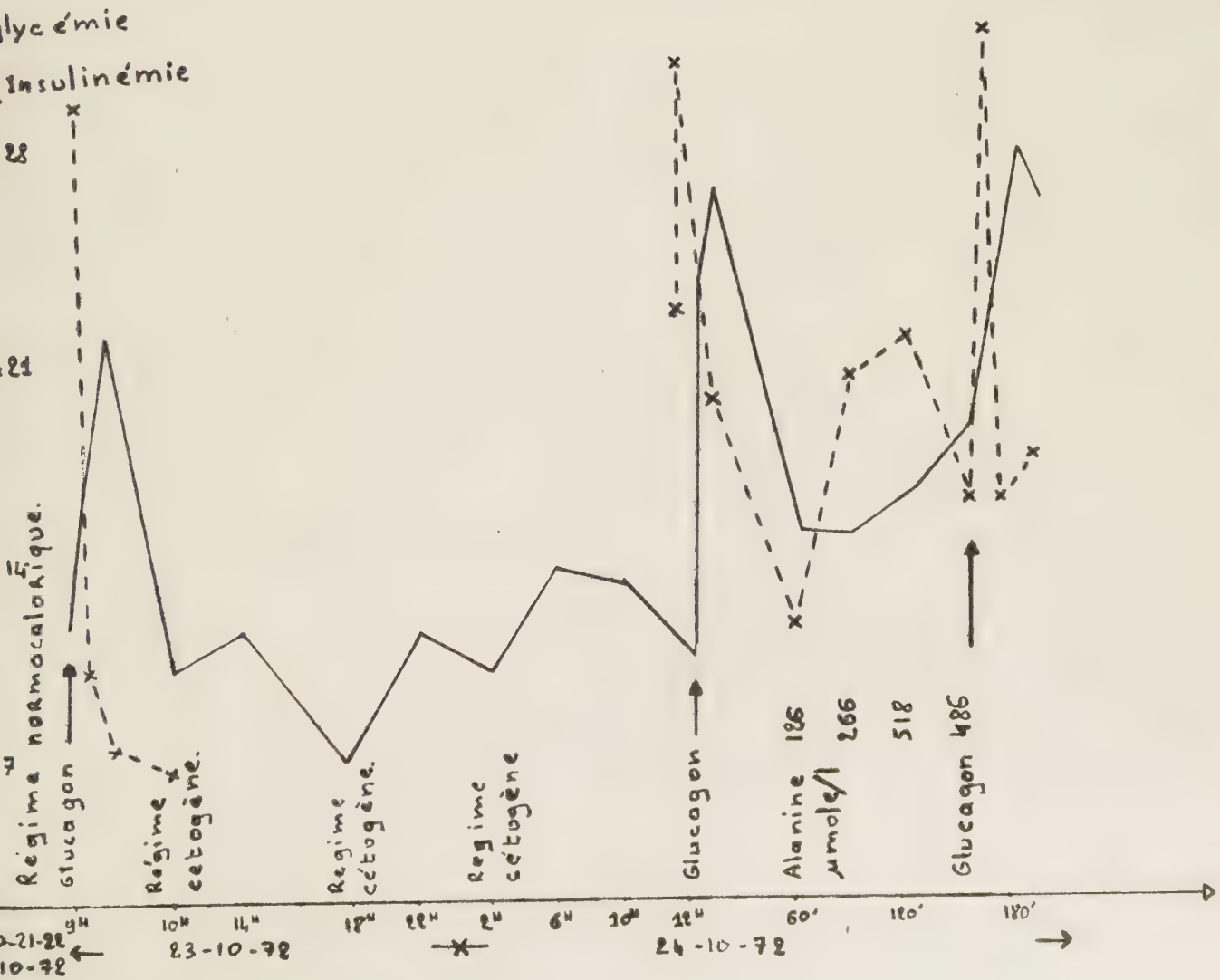
5.1.3 - La diarrhée chlorée congénitale décrite en 1945 par CAMBLE et DARROW associe :

- une diarrhée - post natale immédiate
  - très liquide
  - insensible aux modifications diététiques et thérapeutiques
  - conduisant à une hypotrophie majeure
  - émaillée d'accidents aigus de deshydratation
- un syndrome biologique caractérisé par :
  - . la diarrhée chlorée définit par la richesse des selles en chlore
  - . une alcalose hypokaliémique et hypochlorémique
  - . une chlorurie très faible ou nulle.

B - La biologie

a) La biologie révèle lors du deuxième séjour :
une hypokaliémie oscillant entre 2,3 et 2,6 mEq/1,
une aminoacidémie normale.

La biologie orientée dans la recherche d'une hypoglycémie par l'étude conjuguée de la glycémie et de l'insulinémie lors de deux tests au glucagon encadrant une charge en alanine n'a pas permis de trancher formellement.



Les ionogrammes successifs montrèrent :

la persistance de l'hypokaliémie de 2,2 mEq/l à 2,7 mEq/l,

une phosphorémie normale,

une natrémie normale,

une tendance marquée à l'alcalose, avec un pH oscillant autour de 7,42 et une réserve alcaline à 23 mEq/l en moyenne (N = 20 - 21 mEq/l pour le laboratoire),

sous régime normal en sodium et potassium on n'objective pas de perte de sel. L'hypothèse avait été soulevée puis rejetée, car l'enfant était à ce moment sous aspirine. Les natriurèses effectuées après furent normales,

kaliurèse à 25 mEq/24 h en moyenne, rapport Na/K = 2/3, une calcémie à 93 mEq/l.

Lors de ce séjour, puis des cinq séjours suivants, des investigations ont été pratiquées dont voici les résultats principaux :

b) L'étude des différentes fonctions rénales :

On note,d'abord, l'absence de polyurie, 400 à 500 ml par jour :

1) La filtration glomérulaire est normale, avec une clearence de la créatinine à 67 mg/24 h

2) Le tube proximal :

pas de glycosurie

aminoacidurie normale

calciurie normale : 0,76 mg/kg/24 h

phosphore sanguin : 40 mg/l et urinaire : 22 mg/kg/24 h, normaux,

pas de lysozymurie

cystine et homocystine urinaires négatives

l'immunoélectrophorèse montre un trouble net de la perméabilité glomérulaire, avec présence de chaines légères, alors qu'au niveau du sérum on constate une élévation des alpha-2-macroglobines;

3) Le tube distal

L'épreuve d'acidification :

	Sang			Urines		
temps (h)	RA (mEq/l)	Cl (mEq/l)	pH	RA (mEq/l)	pH	NH_4^+
0	19,6	96	7,42	4,6	6,4	710 mg/l
4	23	95	7,45	3	6	540 mg/l
6				2	5	1120 mg/l
8				1,6	5	2040 mg/l

c) L'étude des catécholamines urinaires n'a pas montrée d'anomalies, sauf un acide homovanylique légèrement élevé, la valeur maximum trouvée étant de 6,6 mg/24 h (N inférieure à 4 mg/24 h) mais l'acide vanylmandélique et les précurseurs sont normaux.

d) L'étude des autres fonctions endocriniennes

- ACTH : 133 pg/ml : normal
- le test à la métopirone :

	J 0	J 1	J 2
17 OHCS	1,3 mg/24 h	2 mg/24 h	4,14 mg/24 h

- HGH, sous arginine-insuline, augmente de 1 ng/ml à 25 ng/ml en 40 minutes.

- TSH (lors d'une épreuve au TRF)

au repos	5 µU/ml	- 20 min
	3	- 10
	24	+ 10
	31	+ 20
	33	+ 30
	23	+ 45
	27	+ 60

C - La biologie orientée

Devant cette enfant présentant :

une hypokaliémie chronique, avec perte rénale de potassium;

un retard staturo-pondéral,

et malgré l'absence de syndrome polyuropolypidique,

mais, compte tenu de la normalité de la tension artérielle, on s'orienta vers un syndrome de BARTTER , que devait confirmer :

- une sécrétion de rénine angiotensine augmentée
- une sécrétion d'aldostérone augmentée,
- une réponse vasculaire à l'angiotensine diminuée.

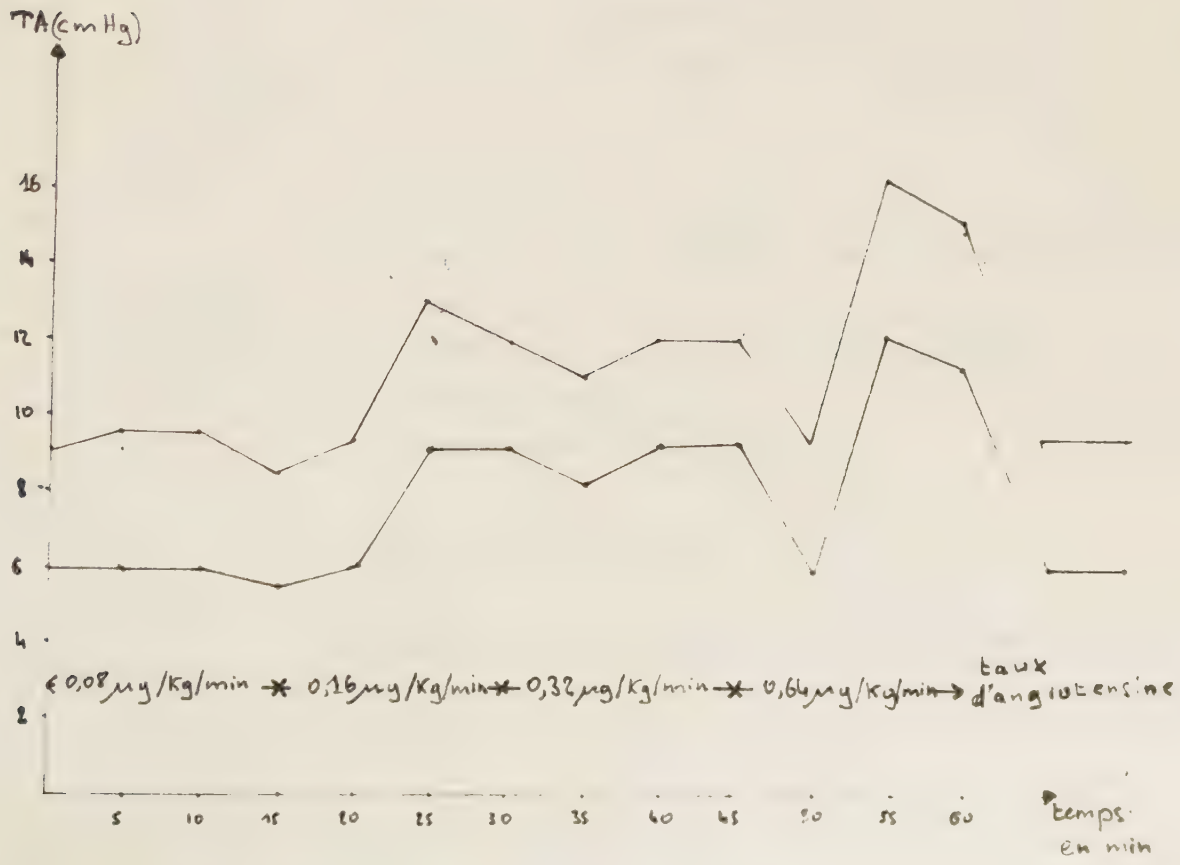
a) La rénine :

- à jeûn, au repos, sous régime normosodé, normokalié, s'élève à 2895 ng/100 ml/h (N = 75 à 275)

- sous régime sans sel, au repos, s'élève à 5722 ng/100 ml/h.

A noter que l'enfant avait vomi la veille de l'exploration.

b) L'épreuve à l'angiotensine



Cette épreuve témoigne d'une résistance vasculaire à l'angiotensine

c) L'aldostérone

- sous régime sans sel, le taux de sécrétion d'aldostérone est de 151 µg/24 h. N = 60 à 140 µg/24 h.

- sous régime normal, le taux de sécrétion de l'aldostérone est de 58,5 µg/24 h.

Ce qui correspond à des taux à la limite inférieure de la normale.

- Aldostéronurie : 2 µg/24 h, sous régime normal
4 µg/24 h , sous régime sans sel.
valeurs normales pour le laboratoire < 17 µg/24 h.

x

x x

Si l'on peut porter le diagnostic de syndrome de BARTTER devant :

- le retard de croissance staturo-pondéral,
- la présence d'une hypokaliémie chronique entre 2,2 mEq à 3 mEq/l,
- le diabète potassique, avec tendance à l'alcalose,
- la normalité de la tension artérielle
- l'hyperréninémie, avec résistance vasculaire à l'angiotensine,

il s'agit, tout de même, d'un cas atypique, où manquent :

- l'hyperaldostéronisme,
- le syndrome polyuropolydipsique.

5.2.2 - Observation n° 2

La naissance de Bernard P... se déroula sans incident, au terme d'une grossesse normale, poids de naissance 4500 g.

La première année de vie ne posa pas de problème et les premiers symptômes apparurent à l'âge de 13 mois, avec surtout une anorexie et insomnies.

A - Histoire clinique

a) La découverte d'une protéinurie entraîne sa première hospitalisation à l'âge de 22 mois

Le poids (10 kg) et la taille (85 cm) sont normaux.

L'examen clinique est normal, la tension artérielle à 10.

La diurèse est de 300 cc/24 heures.

La kaliémie à 3,9 mEq/l

Il existe une protéinurie entre 1 et 2 g/24 heures.

La cytologie urinaire est normale, ainsi que l'U.I.V., et la cystographie. L'enfant est mis à un régime peu salé.

b) Un syndrôme polyuro-polydipsique motive la deuxième hospitalisation à l'âge de 5 ans

Le poids (18,800 kg) n'est pas excessif mais l'enfant parait obèse avec un visage un peu cushingoïde. La taille, par contre, est insuffisante (100 cm soit - 2 DS).

La tension artérielle est à 10/7.

Le ionogramme sanguin d'entrée montre :
sodium : 136 ; potassium : 2,3 ; chlore : 90 ; bicarbonates : 22 (en mEq/l)
urée : 0,30 g/l; calcémie : 108 mg/l ; phosphorémie : 26 mg/l.

Il existe une protéinurie permanente : 1,5 à 2 g/24 h. La diurèse est autour de 1200 cc. Le pH urinaire : 7,1 ; natriurie : 150 mEq/24 h et kaliurie : 75 mEq/24 heures.

Il existe, donc, une fuite rénale du potassium.

Une restriction sodée, apportant moins de 10 mEq de sodium par 24 heures, fait tomber la natriurie à 135 mEq/1, tandis que la natriurèse reste à 13 mEq/24 h, au cinquième jour.

Il existe donc aussi une perte de sel rénale.

Une première biopsie rénale montre une dilatation des tubules proximaux dont l'épithélium est aplati. Les glomérules et l'appareil juxtaglomérulaire sont normaux (Dr. TRAEGER).

L'enfant reçoit un apport supplémentaire de potassium : 5 g , puis 7 g/jour. La kaliémie reste cependant inférieure ou égale à 3 mEq/1. La kaliurie augmente à 122 et 202 mEQ/24 h. Parallèlement la natrémie s'abaisse à 132 mEq/1 et la natriurie passe à 168 mEq/jour, tandis que la diurèse s'élève à 2 1/jour.

c) Une troisième hospitalisation est nécessaire à l'âge de 8 ans.

L'enfant pèse 25 kg (+ 2 DS) et mesure 108 cm (- 3 DS).

Le nouveau bilan précise l'importance de la tubulopathie et le diagnostic.

Les résultats de l'exploration rénale sont figurés sur le tableau n° 3.

1 - La tubulopathie comprend principalement

. Une fuite rénale de potassium qui entraîne un abaissement en potassium échangeable : K = 24,5 mEq/kg de masse maigre (valeur normale pour l'âge selon CORSA + 40 mEq/kg).

Elle explique le diabète insipide insulino-résistant et les résultats de l'épreuve d'acidification (cf tableau n° 3).

. Une fuite rénale de sodium. Le sodium échangeable est abaissé à 47 mEq/kg de masse maigre (valeur normale pour l'âge = 57 mEq/kg de masse maigre)

La restriction sodée n'apportant que 10 mEq/jour de sodium, entraîne au huitième jour une natrémie à 128 mEq/jour avec une natriurie à 90 mEq/24 heures.

. Une fuite rénale de phosphore (cf tableau n° 3)

Celle-ci ne s'accompagne pas d'une glycosurie, il y a, par contre, une augmentation discrète de l'amino-acidurie globale : 3 mg/kg/24 h.

Les radiographies osseuses montrent une ostéoporose des os longs et des vertèbres, avec des signes évidents de rachitisme au niveau des métaphyses.

L'enfant reçoit 15 mg de vitamine D. Huit mois plus tard, la phosphorémie est passée de 26 à 40 mg/l et les signes radiologiques de rachitisme ont disparu.

B - La biologie orientée

- Cette tubulopathie s'intègre dans un syndrome de BARTTER

a) L'activité rénine du plasma est très élevée, sous régime normal : 2500 ng/100 ml (Docteur MEYER - méthode de BOUCHER), valeur normale = 200 ng/100 ml.

b) Le taux de sécrétion de l'aldostérone mesuré par dilution isotopique atteint quatre fois la valeur normale : 427 µg/24 h, sous régime libre (valeur normale 60)120 µg/24 h).

Clearence de la créatinine	120 ml/min/1,73 m^2
Clearence du PAH	340
Clearence de l'Urée	62
Osmolarité urinaire maximum	
après restriction hydrique 1013	602 mosm/kg
sous ADH 1002	200 mosm/kg
Calciurie	2 - 6 mg/kg/j
Glycosurie	0
Amino-acidurie	3 - 5 mg/kg/j
Phosphorémie	20 - 26 mg
Clearence du phosphore	28 ml/min/1,73 m^2
Taux de réabsorption du phosphore	73 %
Clearence du magnésium	16,9 ml/min/1,73 m^2
Lysozyme sanguin	30 - 40 µg/ml
Lysozyme urinaire	35 - 40 µg/ml
Epreuve d'acidification	
pH urinaire 6,4 - 8	
acidité tritrable 10 mEq/j	
Ammoniémie 22,4 mEq/j.	

Tableau n° 3

Epreuve au NH_4Cl : 100 mEq/m^2/j

	J = 0	J + 1	J + 2	J + 3	J + 4	J + 5
Sang						
pH	7,52					7,43
HCO_3^-	62					
K	2,3					
Cl	93					
Urines						
pH	7,1	6,6	6,4	6,6	6,4	7
HCO_3^- mEq/24 h	40	15	6	-	12	9
AT mEq/24 h	4,2	11,3	13,9	10,7	7	11,5
NH_4^+ mEq/24 h	43	65	95	109	92	96
K mEq/24 h	46	35	41	18	21	19

Tableau 3 (suite)

Une épreuve de restriction sodée fait chuter la natrémie à 128 mEq/l, pour une natriurie à 90 mEq/24 h ; l'élévation importante de la sécrétion d'aldostérone à 680 µg/24 h ne prévient pas la perte de sel.

c) La perfusion d'angiotensine effectuée selon le protocole de KAPLAN et SILAH ne modifie pas la tension diastolique pour des débits aussi élevés que 0,08 et 0,64 µg/kg/min.

d) Une deuxième biopsie rénale montre les lésions suivantes (Docteurs BRUNAT et FRIES):

Au microscope optique, les anomalies tubulaires notées en 1960 et évocatrices d'une hypokaliémie chronique sont retrouvées. Au niveau des glomérules, il existe une prolifération de cellules intercapillaires, avec une discrète hyalinose et une membrane basale normale. On observe surtout une hypertrophie considérable de l'appareil juxtaglomérulaire et des cellules de la macula densa, avec des lésions d'endartérite proliférative des artérioles afférentes.

Le microscope électronique met en évidence une prolifération de la substance mésangiale et des dépôts intercapillaires. La région du lacis est hypertrophiée et le cytoplasme des cellules est oedémateux. Les cellules glomiques sont volumineuses, avec un cytoplasme clair, gonflé des lacunes ergastoplasmiques abondantes ; elles contiennent des granulations plus ou moins volumineuses, arrondies, ovoïdes, réparties dans toute la cellule et dont l'abondance varie avec les cellules.

e) Les explorations étiologiques sont négatives

La chromatographie des acides aminés sanguins, le myélogramme et l'examen à la lampe à fente sont normaux.

L'enfant reçoit 300 mg d'aldactone.

La kaliémie remonte progressivement et atteint 4,2 mEq/1, mais cet effet s'épuise.

Surtout on assiste à une accentuation de la perte de sel, avec une chute de la natrémie à 126 mEq/1.

L'adjonction progressive de sel jusqu'à 12 g/jour normalise la natrémie.

L'activité rénine du plasma reste toutefois élevée : 369 ng/l/min.

C - Les autres composantes clinicobiologiques

a) Une obésité cushingoïde nécessite un nouveau bilan à l'âge de 10 ans.

Le poids est de 37 kg (+ 2 DS) ; la taille à 117 cm (- 2 DS) ; l'âge osseux à 7 ans 3 mois. Le faciès est lunaire et il existe une bosse de bison ; il n'y a pas de vergetures.

La radiographie de la colonne montre une ostéoporose discrète. La radiographie du crâne est normale ainsi que le fond d'oeil, le champ visuel et l'électroencéphalogramme.

Le taux de secrétion du cortisol est très important : 40 mg/m^2/24 h. L'ACTH fait passer ce taux à 63 mg/m^2/24 h.

La sécrétion de corticostérone est également élevée : elle passe de 4,5 mg/m^2/24 h ; sous régime normal (valeur normale 2-4 mg/m^2/24 h) à 5,7 mg/m^2/24 h , sous régime sans sel.

Les cycles nyctéméraux du cortisol et de l'ACTH plasmatique sont conservés, malgré des taux anormalement élevés.

Les épreuves dynamiques au métopiron et à la dexaméthasone sont normales.

On remarque, qu'à deux reprises, le régime hypocalorique strictement observé fait chuter le cortisol libre urinaire.

L'enfant reçoit de l'aminogluthétimide (Eliptène). On assiste au début à une chute transitoire de la kaliémie à 2,1 mEq/l et de la natrémie à 130 mEq/l.

Trois mois après le début de ce traitement, l'A.R.P. reste augmentée (606 ng/l/min) et le taux de sécrétion de l'aldostérone monte à 914 µg/24 h, au bout de 8 mois de ce traitement.

b) La dernière hospitalisation a lieu à l'âge de 18 ans

Poids : 60 kg, taille 143 cm (- 5 DS), âge osseux : 14 ans et 2 mois.

L'examen clinique montre une puberté débutante : poils pubiens P 2, il n'y a pas de poils axillaires.

Les explorations montrent les éléments suivants :

- un effet favorable du régime hypocalorique sur le poids et le cortisol libre urinaire,
- la perfusion de sel abaisse, mais ne normalise pas l'activité rénine du plasma et l'aldostéronémie. Sous 20 g de sel per os, par jour, l'épreuve à l'angiotensine permet d'obtenir une élévation de la tension artérielle diastolique de 2 mm Hg, avec un débit de 0,08 µg/kg/min.

Il existe une hypophosphorémie importante par fuite urinaire de phosphate.

Cet état s'accompagne d'anomalies osseuses remarquables avec un aspect rachitique des métaphyses, une ostéoporose importante des os longs et des corps vertébraux ; au niveau du bassin, les bordures iliaques ont un aspect peigné très net.

La perfusion calcique normalise le taux de réabsorption de phosphates et abaisse nettement le rapport phosphates/créatinine urinaire.

- une hypomagnésémie importante s'accompagne de signes tétaniques à l'électromyogramme, la calcémie est normale. Cette hypomagnésémie s'accompagne d'une fuite urinaire.

Sous 20 g de sel per os et 200 mg de triamtérène par jour, la magnésémie remonte à 13 mg/l et la clearence du magnésium devient normale (9 ml/min.). Le cortisol libre urinaire reste inférieur à 80 µg/24 h. La kaliémie est inchangée.

30 mg de vitamine D ne normalisent pas la phosphorémie et les anomalies osseuses.

x

x x

Ce malade présente donc les caractéristiques du syndrome de BARTTER avec :

- un retard statural
- un syndrome polyuro-polydipsique avec diabète
- une hypokaliémie chronique
- un hyperaldostéronisme avec hypereninémie et insensibilité vasculaire à l'angiotensine
- une tension artérielle normale
- une hypertrophie du complexe juxtaglomérulaire
- une perte de sel

Mais à cela s'ajoutent :

- un diabète phosphoré
- une obésité cushingoïde.

5.2.3 - Observation n° 3

Le jeune Alain TAI... a été hospitalisé en avril 1973 à l'âge de 13 ans 6 mois.

On ne retrouve aucun antécédent particulier, pas de consanguinité, les parents sont en bonne santé et de taille normale.

A - Histoire de la maladie jusqu'à l'hospitalisation

Elle est caractérisée par l'association :

a) de troubles qui auraient débuté vers l'âge de huit mois comportant des troubles digestifs :

vomissements,

constipation.

b) puis dans la deuxième année :

d'une polydipsie (4 L/jour)

et d'une polyurie avec enurésie primaire prolongée.

La mère devant ces troubles avait tenté, d'elle même, de diminuer la consommation d'eau, ce qui s'était soldé par une perte de poids avec deshydratation.

Actuellement la consommation hydrique spontanée se situe aux alentours de 3,5 1 à 5 1 par jour avec une diurèse équivallente.

c) Le développement psychomoteur a été subnormal avec :

un retard à la marche de 18 mois,

des difficultés motrices avec, en particulier, des problèmes d'équilibre

un retard de language.

enfin, il y a toujours eu une asthénie qui, associée aux difficultés énoncées ci-dessus, est probablement responsable de son retard scolaire.

d) Un retard de croissance :

L'enfant semble avoir toùjours été petit, le retard remontant à l'âge de 3 ou 4 ans.

Actuellement à 13 ans et 6 mois, il mesure 134 cm soit :

- 3 DS représentant un âge statural de 9 ans 9 mois,
- l'âge osseux est de 9 ans,
- la puberté est débutante
- la vitesse de croissance : 5 cm , au cours de la dernière année, est dans les normes de l'âge.

Le reste de l'examen clinique était normal, tant sur le plan neurologique, qu'abdominal ou cardiaque.

La tension artérielle était normale, dans les conditions de repos stricte et prise par plusieurs observateurs.

Les examens de routine allaient :

- confirmer le syndrome polyuropolydipsique,
- éliminer une infection urinaire en montrant :
  une azotémie normale,
  l'absence d'infection urinaire
  l'absence de protéinurie.
- les UIV ne montraient pas d'uropathie malformative, mais une dilatation modérée des voies excrétrices avec une mauvaise imprégnation, signes habituels dans les syndromes polyuropolydipsiques,
- les ionogrammes successifs objectivaient :
  une hypokaliémie le plus souvent située entre 2,8 et 3,4 mEq/1, les normes du laboratoire étant 3,5 à 4,5 mEq/1,
  discrète tendance à l'alcalose avec Réserve Alcaline entre 23 et 24 mEq/1 (N pour le laboratoire 20-21 mEq/1)
  la natrémie, dans les conditions de base, se trouvait dans les limites inférieures de la normale : 132-155 mEq/1.

le taux de potassium intraglobulaire est trouvé à 37 mEq/1 de cellule, ce qui correspond à la normale du laboratoire

Sous régime normal en sodium et en potassium on observe :
une natrémie subnormale,
une kaliémie variant de 2,8 à 3,1 mEq/1 ,
une natriurèse de 56 à 90 mEq/24 h,
une kaliurèse de 45 mEQ/24 h en moyenne.

B - Les épreuves biologiques

Ont tout d'abord permis d'assoir le diabète insipide néphrogénique avec :

a) L'épreuve de soif, réalisée sur 12 heures, n'entraîne pas de modification sensible de la diurèse ; l'osmolarité urinaire passe de 280 à 333 milliosmoles/1, alors que l'osmolarité plasmatique s'élève à 316 milliosmoles/1.

La clearence de l'eau libre reste positive + 1,25 à + 0,8.

L'épreuve s'accompagne :
d'une perte de poids de 500 grammes,
d'une hémoconcentration.

L'ADH en fin d'épreuve est à :
3,75 µUi/ml dans le plasma,
52 mUI/100 ml dans les urines
ces taux correspondant à des taux élevés.

b) La restriction progressive des boissons, par paliers successifs, provoque une perte de poids importante, une hémoconcentration avec hyperazotemie sans modifier la diurèse.

c) La sensibilité du tubule rénal à l'ADH fut recherchée en injectant chaque jour, pendant 4 jours :
PITRESSINE huileuse IM 10 U/jour.
Elle permet d'affirmer le caractère ADH résistant du diabète insipide, corroborant tout à fait l'élévation de l'ADH.

d) L'étude des différentes fonctions rénales fut réalisée dans un deuxième temps :

1 - La filtration glomérulaire est normale, comme en témoignent les différentes clearences de la creatinine : 80 cc/mn/m^2 surface corporelle.

2 - Tube proximal

Pas de glycosurie
Aminoacidurie normale
Calciurie normale
Calcémie normale
Pas d'anomalie de phosphore sanguin ou urinaire
Immunoélectrophorèse normale.

3 - Tube distal

L'épreuve d'acidification par le Chloramonic® NH_4Cl, à la dose de 180 mg/m^2 surface corporelle, s'est révélée subnormale, avec une sécrétion satisfaisante des ions N^+, abaissement important du pH urinaire , débit d'acidité élevé en fin d'épreuve, mais faible élévation de NH_4 .

citraturie basse : 80 mg/jour (N : 100 à 150 mg/jour)
cystine, homocystine urinaire négative
chromatographies urinaire et sanguine des acides aminés normales.

4 - La PBR a permis de trouver l'hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire, quelques lésions tubulointerstitielles.

e) Les autres fonctions endocriniennes sont normales, en particulier :

1 - Le test à la métopirone

	J 0	J 1	J 2
170 HCS	3,13	8,02	12,7

témoignant de l'intégrité de l'axe hypothalamohypophysoglucocorticoïde.

2 - Dosage de HGH

Sous arginine-insuline : augmentation de 2 à 18 ng à 40 minutes.

f) L'exploration du métabolisme sodé

La restriction sodée, menée sur 10 jours, avec un apport inférieur à 10 mEq/j, met en évidence un syndrome de perte de sel.

Du cinquième au huitième jour : l'élimination est triple de l'apport.

C'est au dixième jour seulement que la natriurèse devient inférieure à 10 mEq/24 h.

La natrémie est passée de 142 mEq/1 le premier jour à 129 mEq/1 le dixième jour, avec élévation de l'urée à 0,61 et hémoconcentration.

C - La biologie orientée

Devant cet enfant présentant :

un important retard staturopondéral,

un diabète insipide

une hypokaliémie chronique avec, probablement perte rénale de potassium et certainement petite perte de sel, sans insuffisance rénale ni autre signe de tubulopathie; l'absence d'HTA plaidait contre un hyper-aldosteronisme primaire, ou rénovasculaire, ou enzymatique et orientait, alors, fortement vers le syndrome de BARTTER et dans ce cadre il fallait étudier :

la sécrétion de rénine angiotensine

la sécrétion d'aldostérone

la réponse vasculaire à l'angiotensine.

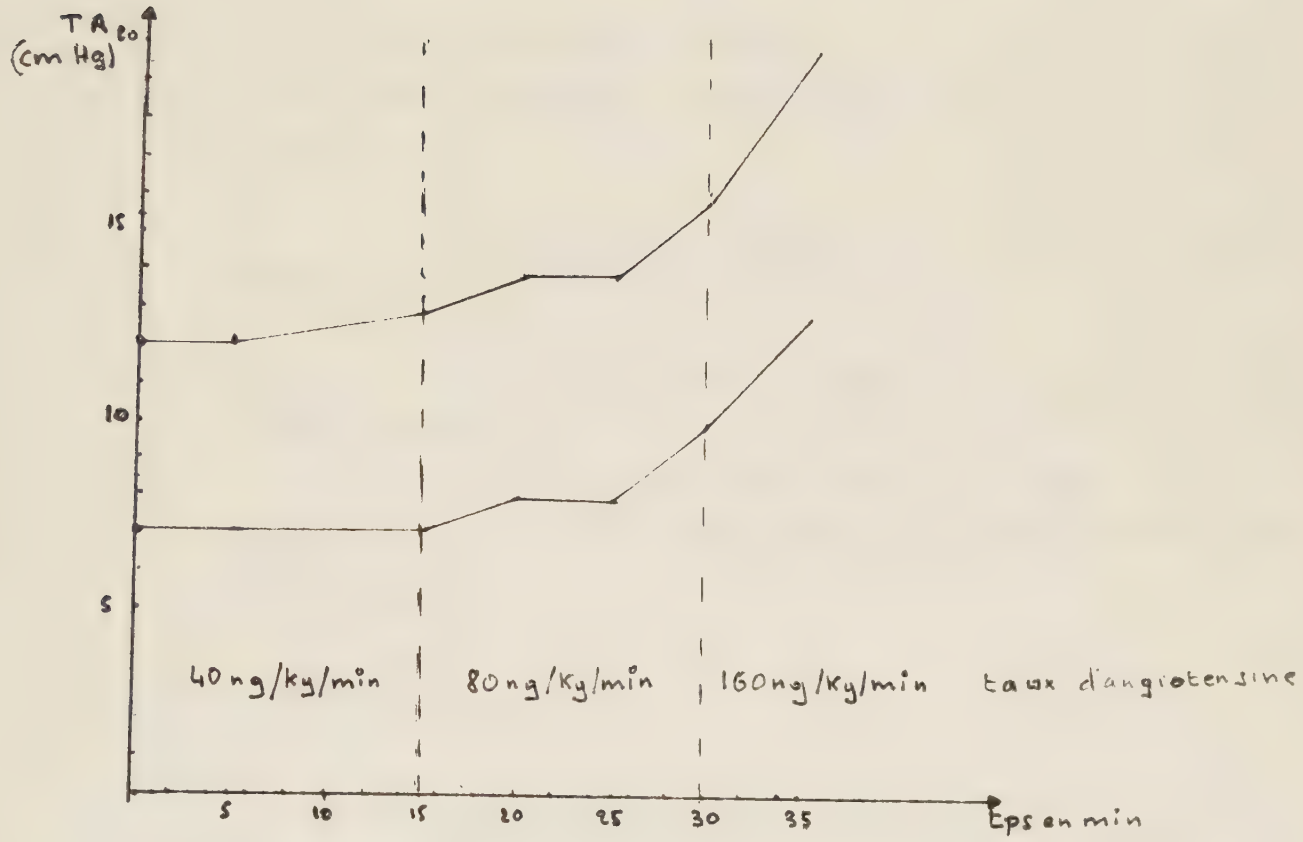
a - La rénine

A jeûn, au repos, après 10 jours de régime normosodé et normokalié, s'élève à 1120 ng/100 ml/h.

Valeurs normales : 75 à 275 pour le laboratoire.

Après 10 jours de régime sans sel, ce taux est considérable : 3565 ng/100 ml/h, alors que la tension artérielle n'a pas variée.

b - L'épreuve à l'angiotensine



Ce qui représente une résistance vasculaire à l'angiotensine.

N : sur 10 enfants témoins (ROYER), le doublement de la T.A. est obtenu avec un débit de 10 à 60 ng/kg/min.

c - L'aldostérone

- Après 10 jours d'un régime calculé normal en Na et K le taux de sécrétion était de 151 µg/24 h : la valeur normale supérieure chez l'adulte 140 µg/24 h.

- Après 10 jours d'un régime strictement désodé, normal en potassium, la sécrétion s'élève à

773 µg/24 h tetrahydroaldostérone,

842 µg/24 h aldostérone

valeur normale supérieure : ≤ 600 pour l'adulte.

- L'aldostérone plasmatique , au repos, est élevée, sous régime normal en sodium et en potassium : 139 pg/ml (N : 15 à 25 pg/ml).

- Sous perfusion d'angiotensine, l'élévation est considérable : > 600 pg/ml en 15 minutes.

Au total, donc, bien que modéré, on peut affirmer l'hyperaldostéronisme :

l'hypersécrétion de rénine est majeure

l'insensibilité vasculaire à l'angiotensine a été prouvée.

x

x x

Le tableau de ce malade associe bien les composantes du syndrome de BARTTER :

- un retard staturo-pondéral etmental
- un syndrome polyuropolydipsique
- une hypokaliémie chronique
- un hyperaldosteronisme avec hyperréninémie et insensibilité vasculaire à l'angiotensine
- une perte de sel
- une tension artérielle normale.

5.3 - La malade porteuse d'un pseudohyperaldostéronisme

Isabelle VAL... dont nous ne ferons que donner un minimum de renseignements, puisqu'elle a fait l'objet de la thèse du Docteur L. SANN (162).

A - Histoire clinique

Isabelle VAL... est la deuxième fille de parents âgés de 32 ans tous les deux , lors de sa naissance.

Antécédents :

Père et mère sont en bonne santé et n'ont pas eu de maladie particulière. Ils ne sont en particulier pas hypertendus, par contre il existe des cas d'hypertension artérielle dans les antécédents des parents mais pas d'hypokaliémie chronique.

La mère a eu des antécédents obstétricaux chargés, en particulier, une mort in utéro et deux morts le premier jour après l'accouchement ; d'autre part, il y a eu une poussée d'hypertension à chacune des grossesses.

a) L'accouchement

Après une grossesse de trente sept semaines, donne lieu à la naissance d'un enfant dysmature.

On relève alors des trémulations avec un signe de LUST et une tension artérielle systolique à 8, 10, 12.

b) Dans la première année, on relève les anomalies suivantes :

- une évolution pondérale, qui reste au-dessous de - 2 DS,
- une deshydratation sévère traitée sur une période de 8 jours,

- une gynécomastie à l'âge de 7 mois, qui disparaît à 10,5 mois,

- à lâge de 7 mois, une altération du caractère : enfant agitée, avec un appétit médiocre, qui s'accentue à l'âge de un an. A ce moment on remarque une soif diurne et nocturne,

- à l'âge de 4 ans, le syndrome polyuropolydipsique est évident, avec une polyurie à 1500 cc par jour accompagnée d'une enurésie primaire.

c) La première hospitalisation à l'âge de 4 ans met en évidence :

une taille normale
un poids à - 2 DS
une hypertension artérielle à 13/9 s'accompagnant d'un bilan normal : électrocardiogramme, électroencéphalogramme, fond d'oeil.

d) Les examens de routine

Bilan biologique montra alors :

un diabète insipide nephrogénique
une hypokaliémie chronique à 3,5 mEq/l
une hyperkaliurie à 15-20 mEq/24 h
une légère protéinurie : 0,30 g/24 h.

Bilan radiologique orienté sur le rein fut normal

tant l'U.I.V. et la cystographie que l'artériographie.

Un bilan biologique plus poussé fut entrepris et montra :

des cathécolamines urinaires normales
un bilan corticosurrénalien normal
un hypoaldosteronisme avec :
- une aldosteronurie à 2 µg/24 h
- un taux de sécrétion d'aldostérone à 5 µg/24 h.

Le faisceau d'arguments comprenant :

l'hypertension artérielle

l'hypokaliémie chronique

l'hypoaldostéronisme

permit d'évoquer le diagnostic de syndrome de LIDDLE qui fut confirmé par :

l'amélioration clinique et biologique qui s'est produite sous un régime hyperkalié : 8 g de KCl/jour et la mise en route d'un traitement au triamtérène : 200 mg tous les deux jours.

B - Le profil biologique se présentait, donc, comme suit :

a) Le potassium

Une hypokaliémie chronique avec des valeurs inférieures le plus souvent à 3 mEq/l,

une alcalose métabolique très nette

- pH supérieur à 7,45
- une réserve alcaline allant de 23 à 32 mEq/l

une kalicytie à 81 mEq/l pour des valeurs normales de 85 à 88 mEq/l,

une hyperkaliurie entre 20 et 30 mEq/24 h

la supplémentation potassique de 30 mEq/jour, pendant quatre jours n'a pu normaliser la kaliémie.

b) Le sodium

Normonatrémie

Normonatricytie

La restriction sodée, bien supportée dans les conditons normales se solde par une hyperazotémie, quand elle fut pratiquée sous triamtérène,

Le sodium échangeable est élevé.

La charge en potassium fait baisser l'aldostéronurie,

La restriction salée n'entraîne pas d'augmentation de l'aldostérone,

La sécrétion d'aldostérone est bien stimulée par l'angiotensine.

c) Le bilan corticosurrénalien est normal, tant au point de vue du taux de sécrétion de base des corticoïdes, que par :

le test au Metopiron,

le test de stimulation au Synacthène,

l'analyse des différents stéroïdes corticosurrénaliens,

le test à la déxamethasone, qui s'est révélé inefficace.

d) Le bilan fonctionnel rénal

1 - glomérulaire : clearences de la créatinine : 90 à 60 cc/min. par 1,73 mètre carré,

2 - tubulaire

proximal : pas de glycosurie
aminoacidurie normale
chromatographie, des acides aminés sanguins normale,
pas de diabète phosphaté
pas de lysozymurie

ADH plasmatique : 10 UI/ml de plasma (pour une osmolarité de 315 mosm.)

- urinaire : 2,25 mUI/100 ml
- injection de tanate de PITRESSINE aqueuse : 5 UIM, ne modifie pas l'osmolarité urinaire.

Il s'agit donc d'un diabète insipide néphrogénique.

3 - Un syndrome de néphrocalcinose discrète existe, d'autre part.

e) La ponction biopsie du rein a montrée :

- une allure kystique du lobe inférieur droit
- 7 glomérules sur 22, avaient une fibrose de type centripète. Les autres, de taille normale, présentaient une hyalinose intercapillaire très modérée, sans hypercellularité notable,
- l'appareil juxtaglomérulaire était normal,
- les tubes étaient tantôt dilatés, mais non kystiques, tantôt atrophiques, avec un épaississement de la vitrée,

- fibrose irrégulière du tissu interstitiel avec des zones lymphoplasmocytaires,
- néphrocalcinose très modérée.

f) Les globules rouges sont parfaitement normaux

C - La biologie orientée

a) La rénine

- est basse et reste basse malgré l'orthostatisme et le régime désodé,
- est augmentée quand l'enfant est soumis à une déplétion sodée, couplée à un traitement associant triamtérène et supplémentation potassique, Mais, même dans ce cas, elle n'atteint pas de valeurs normales.

b) Le test à l'angiotensine

La T.A. à 13/8 initialement, monte à 18/12 après 2 minutes, puis à 16/13 après un quart d'heure, au débit de 0,08 µg/kg.min A 0,160 µg/kg/min. la T.A. monte à 32/15.

c) L'aldostérone

Aldostéronurie : 2 µg/24 h
Aldostéronémie inférieure à 25 pg/ml
Taux de sécrétion de base : 5,56 µg/24 h
tétrahydroaldostéronurie : 2,6 µg/24 h

On a donc finalement :

une hypokaliémie par fuite rénale de potassium relativement modérée, n'entraînant qu'une légère diminution du potassium cellulaire,

une rétention sodée,

une rénine basse, mais qui s'élève sous traitement,
un hypoaldostéronisme corrigée par l'angiotensine,
une exploration corticosurrénalienne normale,
un diabète insipide néphrogénique responsable de l'hypercalciurie,
une fibrose interstitielle avec début de retentissement sur les glomérules à la PBR .

La mise de la malade aux spironolactones au début de l'année 1974, qui a été suivie d'une normalisation de la kaliémie, permet d'éliminer le diagnostic de syndrome de LIDDLE.

Elle oriente , d'autre part, vers la recherche d'un minérallocorticoïde circulant. Un dosage de la 18 OH.DOC a été effectué : 55 µg/24 h (valeur trouvée chez un enfant témoin du même âge : 27 µg/24 h, le taux normal chez l'adulte est de 45 µg/24 h)

Il s'agit donc d'un pseudohyperaldostéronisme dont l'étiologie est encore mal élucidée, l'élévation de la sécrétion de 18 OH.DOC est un élément intéressant à relater. L'étude de divers métabolites stéroïdiens à action minérallocorticoïdes est en cours.

3.4 - La malade atteinte de diarrhée chlorée congénitale

Isabelle S..., dont l'observation a été présentée en 1965 au XI congrès international de Pédiatrie de Tokyo, a fait l'objet de plusieurs publications et en particulier de la thèse du Docteur E. HARTEMANN (94) . C'est ce travail que nous rapportons dans notre exposé.

A - Histoire clinique

L'enfant, née le 14 décembre 1962, est le fruit d'une union incestueuse entre un père et sa fille. Elle naît au poids de 1750 g, au septième mois d'une grossesse sans incidents.

Dès les premiers jours, elle présente une diarrhée aqueuse, incessante, de 6 à 8 selles par jour en moyenne. Cette diarrhée n'est pas modifiée par les changements de régime et entraîne plusieurs épisodes gravissimes de deshydratation aiguë, pour lesquels elle est à maintes reprises traitée dans un hôpital de petite ville.

Chaque fois, des perfusions veineuses, de composition empirique - en l'absence de données biologiques - rétablissent la situation. Le médecin avait noté que le sérum chloruré sodique semblait plus efficace que le sérum bicarbonaté ou glucosé. Quoiqu'il en soit, au fil des mois, l'enfant se développe, prend lentement du poids, tout en conservant immuablement la même diarrhée aqueuse.

Cependant, le retard pondéral s'accentue peu à peu, et les troubles digestifs persistant, l'enfant est hospitalisée dans le service du Professeur JEUNE le 23 décembre 1964, à l'âge de 2 ans.

Elle présente une importante hypotrophie ; son poids est de 9,4 kg (-3 DS), sa taille de 78,5 cm (- 3 DS). L'état physique est pitoyable : faciés décharné, membres graciles contrastant avec un important météorisme abdominal. L'âge osseux est normal et le restera tout au long de l'évolution.

Le niveau psychomoteur se situe à 15 mois (Q D à 60) et ce retard tendra à se combler partiellement pendant le long séjour hospitalier.

On constate dès l'entrée la permanence de la diarrhée, faite toujours de très nombreuses selles franchement hydriques, ne revêtant jamais l'aspect d'une stéatorrhée.

B - Les examens biologiques mettent en évidence :

a) Dans le sérum

- Une alcalose de type métabolique, pH maximum 7,62 ; en moyenne 7,48. Réserve alcaline constamment élevée ; en moyenne 33 mEq, maximum 45 mEq/litre (100 volumes). La pCO_2 est normale.

- La chlorémie est constamment basse, en moyenne 93 mEq, minimum 72.

- La kaliémie est également diminuée : en moyenne 3,35 mEq, minimum 2,1.

b) Dans les selles existe une importante fuite chlorée. En moyenne, le taux du Cl en mEq/24 heures est de 25. Il surpasse la somme de l'élimination sodée, faible (1 à 2 mEq/24 h) et potassique importante (14 mEq). En dehors de la diarrhée chlorée, la concentration de chlore ne dépasse jamais 30 mEq par litre ; ici, la concentration est en moyenne de 130 mEq/litre, et atteint la valeur extrême de 172.

c) Dans les urines par contre, il n'y a pratiquement pas d'élimination de chlore ; la chlorurie est inexistante, toujours inférieure à 1,5 mEq/24 h. La natriurie est relativement faible (10 mEq en moyenne). Quant à la kaliurie, si l'on tient compte de l'hypokaliémie, elle est élevée (16 mEq en moyenne). Le pH urinaire est en permanence alcalin, de 7 à 8,5 avec une RA urinaire de 80 à 85 volumes par litre.

On peut décomposer l'évolution en plusieurs périodes, au cours desquelles fut varié l'apport électrolytique, dans le but de trouver par tâtonnements les quantités nécessaires au meilleur équilibre clinique et biologique. En modifiant les apports électrolytiques quotidiens, chlore et potassium en oarticulier, nous arrivons rapidement à la notion que :

- pour un régime "normal", normosalé, apportant en moyenne 40 mEq de ClNa et 50 à 60 mEq de K : la diarrhée aqueuse est importante, et les accidents aigus de deshydratation fréquents, parfois même menaçants. Le déséquilibre biologique est permanent : kaliémie à 2,7 , chlorémie à 72 mEq, au sixième jour d'une alimentation "normale" sans suppléments.

- l'adjonction de chlore à l'alimentation tend à rehausser la chlorémie et à réduire l'alcalose, au prix d'une recrudescence de la diarrhée,

- le potassium (apporté sous forme de gluconate à la dose de 6 grammes, soit 25 mEq par jour) n'est d'aucune efficacité sur les constantes biologiques, ni sur les troubles digestifs. Au terme d'une période de 11 jours, la chlorémie (72 mEq) et la kaliémie (2,1) n'ont encore jamais été si abaissées, et le pH si haut (7,62).

- la meilleure "synergie électrolytique" est réalisée, semble-t-il, par l'association chlore-potassium, qui tend à normaliser le pH et les électrolytémies, et à réduire peut-être un peu l'importance de la diarrhée.

Nous avons réalisé d'autres essais thérapeutiques, en particulier par le chlorure d'ammonium, l'Acétazolamide, la Prednisone et la Spironolactone : le Chlorure d'Ammonium a été administré à trois reprises avec des fortunes diverses : amélioration clinique et biologique la première fois (normalisation du sérum, diminution de la diarrhée), alors que les tentatives suivantes réduisent les troubles biologiques en accentuant l'intensité de la diarrhée.

- Le Diamox (7,5 mg intraveineux chaque jour pendant trois jours)est lui aussi mal toléré (perte de poids de 350 g en quatre jours) sans pour autant modifier les données du ionogramme sanguin.

- La Prednisone (2 mg/kg) , par contre, réduit la diarrhée, permettant presque une continence totale, mais influe peu électrolytes et pH.

L'essai de traitement à l'Aldactone enfin (200 mg par jour) réalisé au terme d'une longue période de "recharge" en ClK (54 mEq par jour, pendant trois mois), déclenche une chute pondérale de 500 g en quatre jours, avec débâcle diarrhéique et anorexie totale obligeant à interrompre rapidement l'épreuve. Une même tentative, huit jours plus tard, amène des troubles identiques, quoique d'intensité moindre. Dans les deux cas ne survient aucune modification biolo-

gique nette du sérum et des urines. Notons que le ClK (54 mEq/jour) en supplément était maintenu durant ces deux essais.

En avril 1967, sous ClK (4 g par jour, soit 54 mEq) depuis treize mois, la malade a comblé une grande partie de son retard pondéral et statural ; tout en restant en deçà des données standard : le 30 mai 1967, âge 4 ans 5 mois, poids 13,6 kg (- 1,5 DS), taille 95 cm (- 2 DS). Elle garde en permanence des selles très liquides, aqueuses. Le ionogramme sanguin est strictement normal ; le débit chloré fécal reste très important (70 mEq/24 h).

C - Autres examens pratiqués

a) Examens courants : numération et formule sanguine, urée, glycémie, lipides sanguins (lipémie, cholestérol, électrophorèse des lipides), calcium et phosphore sanguins et urinaires sont normaux. Dans les urines, jamais de méliturie ni de protéinurie ; trouble de concentration avec hypo et isosthénurie. Urographie intraveineuse normale. Fond d'oeil, électrocardiogramme, électro-encéphalogramme, électromyogramme sont normaux. Sexe chromatinien positif.

b) Examens plus orientés, en particulier vers la recherche d'une malabsorption ou d'une maldigestion : selles, pH, acide lactique, débit des graisses, chromatographie des lipides fécaux sont normaux ; parasitologie et bactériologie des selles négatives. Radiographies de l'estomac, de l'intestin grêle et du colon sont sans anomalies. Epreuve de charge en lactose (2 g par kg de poids) : glycémie à jeun 0,35 g par litre. Glycémie à la quinzième minute : 0,79 ; à la 90ème minute : 0,83. Dans les urines six heures après : sucre 2,56 g par litre (chromatographie: lactose, trace de glucose).

Biopsie intestinale (Docteur COTTON) : villosités duodénales de taille et d'aspect normaux (Docteur J. GILLY). Dosage des disaccharides sur l'échantillon de muqueuse prélevé (Mademoiselle MATHIEU ; technique de DAHLQVIST) : poids de la biopsie 3,6 mg :

volume d'homogénéisation 0,2 ml ; protéines 1,5 mg/ml; maltase (246 U) invertase (87 U) et tréhalase (12 Unités) sont à des taux normaux. Les taux de cellobiose (0,5) et de lactase (2 Unités; taux normal 44) sont abaissés, en contraste avec la charge en lactose qui est normale.

c) Test de la sueur, réalisé six fois : Cl 125, 18 et 22 mEq ; trois fois quantité de sueur trop faible.

d) Dosages hormonaux

L'aldostéronurie (Monsieur BIZOLLON) n'a pas été mesurée initialement, mais seulement à partir du 21 mai 1966, après 16 mois d'observation, alors que l'enfant avait déjà reçu des apports électrolytiques et hormonaux vériés, et qu'elle était sous ClK 4 g par jour depuis mars 1966; la valeur de l'aldostéronurie est alors de 73,5 µg/24 h, puis de 56,5 le 2 juin (taux normal : inférieur à 20).

Les mesures du taux de sécrétion d'aldostérone, par la méthode de dilution isotopique (Docteur B. LORAS), par augmentation importante de cette sécrétion, avec des chiffres constamment supérieures à 150 µg par 24 heures (normal : 90 ± 30), sauf à l'examen du 17 mars 1966 (96 µg) où l'enfant recevait depuis le 25 février 1 g de ClNa et 1 g de ClK par jour en supplément à son alimentation.

Les dosages des corticoïdes urinaires et la mesure du taux de sécrétion de corticostérone (1,55 mg/m^2/24 h) sont considérés comme normaux (Docteur B. LORAS). Le taux de sécrétion du Cortisol par contre est un peu augmenté : 19,4 mg/m^2/24 h (le chiffre normal étant de 11,07 ± 3), peut être par un phénomène d'entraînement.

e) Le taux de rénine dans le sang (taux d'activité Angiotensine) , apprécié par la méthode de Boucher (sur le rat vagotomisé et traité par le Pentolinium) a été trouvé très élevé lors des deux mesures effectuées :

- le 17 mars 1966, Docteur GERAL(Toulouse) : 1250 Ng pour 100 ml de plasma, pour trois heures d'incubation (soit 69,44 Ng/litre/m ; chiffres normaux 11 à 16,6). L'enfant recevait chaque jour depuis un mois 17 mEq de ClNa et 13,6 mEq de ClK en supplément.

- le 23 janvier 1967, laboratoire de Physiologie, Faculté de Médecine de Lyon , Professeur J.F. CIER : 70,3 Ng/litre/mn. Taux normaux 9,17 ± 5,8 Ng d'angiotensine II libérée par libre de plasma et par minute d'incubation. La malade recevait chaque jour 4 g (54 mEq) de ClK en supplément depuis deux mois.

f) Perfusion d'Angiotensine II (Hypertensine Ciba) poursuivie 6 heures, avec un débit minute augmenté progressivement de 0,3 à 1,3 μ g par m^2 : aucune variation tensionnelle. Chez le témoin, par contre, la réponse tensionnelle atteint 20 mm Hg pour la diastolique, 40 pour la systolique, à partir d'un débit minute de 0,8 μ g par m^2.

g) Biopsie rénale, par voie chirurgicale (Docteur MOLLARD), le 11 mai 1966, réalisée après une longue période de charge en ClK : hypertrophie nette des appareils juxtaglomérulaires de Goormatigh ; aspect normal des tubes rénaux (Docteur J. GILLY, Docteur HABIB).

h) Etude des métabolismes hydro-électrolytiques par dilution isotopique (Madame F. HAOUR).

Deux types d'épreuves ont été réalisées : d'une part, des épreuves "statiques" de composition corporelle ; d'autre part, des épreuves dynamiques, dans le but de visualiser le trajet du traceur à l'intérieur de l'organisme, selon qu'il a été introduit par voie orale ou veineuse.

1 - La première série d'épreuves statiques met en évidence :

- un capital potassium très diminué initialement à 18 mEq par kilo , au lieu de 30 à 40,
- un pool sodé normal,
- un pool chloré initialement un peu diminué, mais normalisé après une longue charge en chlorure de potassium ;
- la répartition des liquides à l'intérieur de l'organisme s'exprime par des chiffres normaux (L.E.C. de 25 à 36 % du poids du corps ; eau totale 70 % du poids du corps) ;
- mesure de la volémie le 7 janvier 1967, alors que l'enfant recevait 4 g de ClK par jour depuis huit mois.

α) Méthode à l'albumine humaine marquée à l'Iode 131 (IMM 6, CEA, Saclay). Technique d'après VEALL et VETTER. Volume sanguin à la huitième minute : 1026 ml (témoin 1153 ml). Volume sanguin exact, par extrapolation au temps zéro : 944 ml (témoin 1061 ml).

β) Méthodes au Bleu Evans . Docteur C. COLLOMBEL. Technique inspirée par la méthode de Tornberg. Malade : 1030 ml. Témoin 1160 ml.

- Les méthodes de dilution isotopique au 82 Br et au 24 Na ont permis également de réaliser des explorations dynamiques, par la mesure de l'évolution des activités spécifiques du sang et des émonctoires. De ces mesures ressortent essentiellement les éléments suivants concernant le Brome marqué :

les courbes d'évolution des activités spécifiques des selles (épreuves orale et veineuse) sont superposables ,

les valeurs trouvées, du chlore échangeable, par l'une et l'autre méthode, sont proches l'une de l'autre (34 et 26 mEq par kilo),

on détecte une activité dans les urines émises 20 minutes après ingestion du traceur ; l'activité apparaît dans les selles émises deux heures après ingestion du traceur,

les temps d'équilibration dans les deux épreuves sont identiques en trois heures, épreuve orale 91,4 % du Brome est échangé ; et 93 % par voie veineuse,

enfin, les quantités de brome marqué retrouvées dans les selles sont, pour chaque épreuve, très supérieures à celles qui contiennent les urines ; la radioactivité spécifique n'a pas pu être calculée dans les urines du fait de l'absence de chlore chimiquement dosable ; par contre, elle a pu être mesurée dans les selles, où elle s'élève rapidement.

Ces notions nous ont amenés à penser que l'absorption intestinale du chlore n'est pas altérée et se fait rapidement.

2 - Une exploration isotopique au Brome 82 a permis de constater au niveau colique un trouble de la réabsorption de ce traceur grâce à un lavement baryté contenant le Brome radioactif. Celle-ci est diminuée dans une proportion allant de 10 à 20 fois par rapport à des enfants témoins du même âge (115).

x

x x

Nous sommes donc devant un tableau typique de diarrhée chlorée congénitale associant :

- une diarrhée
  - . congénitale
  - . non modifiée par la thérapeutique ou la diététique
  - . émaillée d'épisodes de deshydratation aiguë,
  - . entrainant une hypotrophie majeure,
- une fuite chlorée dans les selles associée à
  - . une chlorurie pratiquement nulle
  - . une alcalose hypokaliémique.

6 - L'EXPLORATION DES FLUX SODES ERYTHROCYTAIRES : Le protocole expérimental

Il est dérivé de celui de J.D. GARDNER et coll. (65, 69) et se présente comme suit :

- ponction veineuse sur tube hépariné de quarante centimètres cubes environ d'une part, de quatre à cinq centimètres cubes pris dans les mêmes conditions, d'autre part, sur lesquels on fait pratiquer :

une numération globulaire
un taux d'hématocrite
un taux d'hémoglobine
une kaliémie et une natrémie
une kalicytie et une natricytie ,

à partir d'une purée globulaire obtenue par hémolyse à l'eau distillée.

Ces différents paramètres permettent d'apporter une correction aux résultats, pour les rendre comparables.

- les globules rouges sont lavés au sérum physiologique glacé par le procédé suivant :

centrifugation à 3000 g, pendant dix minutes,
aspiration du sérum et de la couche globulaire supérieure contenant les leucocytes,
mise en suspension avec du sérum physiologique glacé
recentrifugation et aspiration.

L'opération est répétée trois fois.

Les globules rouges, ainsi lavés, sont séparés en deux quantités égales que l'on mesure pour chaque témoin ou malade.

Une partie sert à la mesure des flux d'entreée du sodium au niveau des globules rouges. Ceux-ci sont mis en suspension dans la solution d'incubation : vingt à vingt cinq centimètres cubes environ.

L'autre partie sert à la mesure des flux de sortie du sodium des globules rouges et l'on ajoute le ^{22}Na lors de la mise en suspension dans la solution d'incubation.

Ces deux flacons sont mis à incuber dans un bain-marie à 37°C pendant deux heures.

a) Pour la mesure du coefficient d'entrée du sodium, les milieux sont répartis dans les tubes, à raison de 2,5 ml dans chaque tube après avoir ajouté le ^{22}Na en quantité adéquate à partir d'une solution diluée.

Deux précautions sont prises à ce stade :

- la solution diluée de ^{22}Na est préparée au moins 48 heures avant qu'elle ne serve

- le ^{22}Na est réparti dans chaque tube, puis l'on y verse 2,5 ml des différents milieux. Cette opération est effectuée la veille les milieux restent à la température ambiante.

Ces deux précautions nous ont permis d'obtenir une homogénéité suffisante à l'intérieur de chaque tube.

Après incubation de deux heures à 37°C, la suspension globulaire est ramenée à un volume adéquat dans la solution standard.

Pour la mesure du temps zéro, 2,5 ml de suspension globulaire sont ajoutés à chacun des tubes contenant les différents milieux. La répartition de la suspension globulaire a lieu dans les tubes mis dans la glace.

Centrifugation immédiate à 4°C à 10 000 g pendant 30 sec.

Aspiration

Remise en suspension dans la solution de chlorure de choline

Centrifugation à 4°C à 10 000 g pendant 30 sec.

Aspiration

Deuxième lavage au chlorure de choline

Aspiration soigneuse, en évitant que ne reste du surnageant au-dessus du culot globulaire

Hémolyse par une solution aqueuse de saponine à raison de 1 ml de cette solution par tube

Prise d'essai de 1 ml de l'hémolysat dans les tubes PACKARD

Bouchage des tubes , pour éviter la contamination de la sonde.

Mise à compter.

Pour la mesure du temps 30 min, la suspension de globules rouges est répartie de la même façon à raison de 2,5 ml dans chacun des tubes contenant les milieux, qui ont été mis à incuber 2 heures à 37°C.

On retire ces tubes après 30 minutes d'incubation.

Ils sont mis à centrifuger immédiatement 30 sec. à 10 000 g à 4°C et subissent ensuite les opérations décrites pour le temps zéro.

b) Les globules rouges mis à incuber en présence de sodium 22, servant à la mesure de la sortie du sodium, sont répartis dans des tubes vides équilibrés à 4°C dans la centrifugeuse.

centrifugation à 10 000 g pendant 30 sec. à 4°C
aspiration du surnageant
remise en suspension dans le chlorure de choline
centrifugation à 10 000 g pendant 30 sec à 4°C
aspiration

L'opération de lavage au chlorure de choline est répétée deux fois.

récupération des globules rouges lavés, qui sont mis dans la solution d'incubation ajustée à 65 ml;

répartition à raison de 2,5 ml de suspension globulaire par tube dans les différents milieux réfrigérés à 4°C pour le temps zéro ; mis à incuber depuis deux heures à 37°C pour le temps trente.

Pour la mesure du temps zéro les tubes sont mis immédiatement à centrifuger à 10 000 g pendant 30 sec. à 4°C.

aspiration soigneuse du surnageant

hémolyse immédiate à l'aide de 1 ml par tube, d'une solution aqueuse de saponine

Après 30 mn d'incubation à 37°C, dans un bain-marie avec agitation, on répète la manipulation sur l'autre lot :

Prise d'essai de 1 ml dans les tubes PACKARD

Bouchage des tubes

Mise à compter.

D'autre part, une prise d'essai de 1 ml est effectuée, après la mise en suspension des globules rouges dans 65 ml de solution d'incubation, pour mesurer l'activité spécifique de chacun des deux milieux.

Une dernière prise d'essai de 20 µl est effectuée, sur chacun des tubes, après hémolyse , pour la mesure du taux d'hémoglobine afin de contrôler la valeur du contenu érythrocytaire des différents tubes

La composition des différents milieux :

- le milieu 1, dit milieu standard, est celui qui a servi à la préincubation des milieux. Sa composition se présente comme suit :

NaCl	146	mM/l
KCl	6	mM/l
tris	10	mM/l
glucose	11,1	mM/l

équilibré à pH 7,4

- le milieu 2 contient l'ouabaïne : ouabaïne = 10^{-4} dans la solution n° 1,

- le milieu 3 contient le triamtérène :

Nous avons eu quelques problèmes pour la préparation de ce milieu, le triamtérène n'existe actuellement que sous forme de comprimé, qui ne sont pas hydrosolubles. Nous avons eu recours à la solubilisation par malaxage à l'agitateur en verre, dans une solution d'acide chlorhydrique à 0,02 N.

Pour la préparation de 100 ml de milieu n° 3, nous sommes partis de 0,253 g de triamtérène solubilisé dans 1 ml d'acide chlorhydrique à 0,02 N. De cette solution nous avons pris 100 µl que nous avons dissous dans 100 ml de solution d'incubation que nous avons filtrée

Nous avons pu, ainsi obtenir une solution de pH 7,4 et de concentration : 16 mg pour 100 ml.

La détermination de la concentration du triamtérène a été faite selon la méthode de A. BADINAND et coll. (10) :

- Le milieu 4 contient l'acide éthacrynique. Dans les premières expériences la concentration est de 32,5 mg pour 100 ml de solution d'incubation standard ; dans les dernières expériences la concentration est de 76 mg/100 ml.

La solution de lavage est une solution de chlorure de choline MERCK à 41,187 g par litre : pH 7,4.

Enfin, signalons que, chaque milieu, à chaque temps, a été traité en triple exemplaire.

7 - L'EXPOSE DES RESULTATS

7.1 - Le choix de la méthode de calcul

De nombreuses possiblités s'effraient à nous pour évaluer l'entrée et la sortie du sodium au sein du globule rouge :

- en cpm par mg d'hémoglobine par la différence entre les temps 0 et 30 avec des corrections en fonction de l'activité spécifique du milieu d'incubation

- en cpm par litre de cellules, avec les mêmes corrections, en fonction de l'activité spécifique du milieu d'incubation.

- la méthode de calcul employée par J.D. GARDNER et coll. (65, 69)

Le coefficient de sortie fractionnelle du sodium K, est égal à :

$$K = \frac{-\text{Ln } A\,30/A\,0}{t}$$

A 30 = radioactivité au temps 30 min.
A 0 = radioactivité au temps 0 min.
t = temps en heure

Le coefficient d'entrée du sodium J, est égal à :

$$J = \frac{K\ U}{(1 - e^{-K\ t})} \ / \ S\,A$$

K = coefficient de sortie fractionnelle du sodium
U = accroissement de la radioactivité entre le temps 0 et le temps 30 min.
SA= activité spécifique du milieu d'incubation

C'est cette méthode de J.D. GARDNER que nous avons adopté .

- La méthode de LEVIN et coll. (119) qui expriment les coefficients d'entrée et de sortie en mEq par heure et par litre de cellules.

7.2 - L'exposé des résultats

7.2.1 - Les témoins

- Les coefficients de sortie fractionnelle du sodium :

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
N	0,470	0,486	0,608	0,638	0,443	0,497	0,484	0,505	0,549
O	0,282	0,350	0,095	0,456	0,288	0,337	0,424	0,201	0,312
T	0,456	0,500	0,769	0,500	0,467	0,522	0,603	0,475	0,581
E	0,280	0,535	0,429	0,404	0,307	0,655	0,646	0,646	0,513

Ce qui nous donne les valeurs moyennes, pour les différents milieux :

$N = 0,519 \pm 0,065$

$O = 0,304 \pm 0,108$

$T = 0,540 \pm 0,097$

$E = 0,378 \pm 0,087$

N = milieu normal
O = milieu contenant l'ouabaïne
T = milieu contenant le triamtérène
E = milieu contenant l'acide ethacrynique.

- L'interprétation

Le milieu normal

Nos valeurs entrent assez exactement dans le cadre de celles de J.D. GARDNER et coll. dont les valeurs de K sont de $0,452 \pm 0,048$ dans un premier travail (60) et de $0,500 \pm 0,070$ dans un deuxième travail (64), témoignant donc d'une dispersion assez comparable à la nôtre.

Le milieu contenant l'ouabaïne

La diminution des valeurs de la sortie fractionnelle est constante ; elle se révèle être de l'ordre de 70 % comparable en cela à celle observée par J.D. GARDNER et coll. chez leur témoins.

Le milieu contenant le triamtérène

Il n'y a pas eu chez nos témoins, d'effet sur le coefficient K, qui est comparable à celui du milieu normal. Nous retrouvons là, une constatation qu'avait faite D'AMICO (41)(sur le même matériel, le globule rouge).

Le milieu contenant l'acide éthacrynique

L'interprétation des valeurs de K nous a posé des problèmes.

Dans les premières manipulations nous nous sommes aperçus que l'acide éthacrynique, aux doses employées (32,5 mg/100 ml) exerçait un effet tantôt inhibiteur, tantôt activateur, sur les mouvements du sodium et les valeurs de K se distribuaient autour d'une valeur analogue à celle du milieu normal, tout en restant éligné , les valeurs étant considérées individuellement.

Il nous a paru logique, alors, de changer la concentration d'acide éthacrynique, puisque nous pouvions considérer que nous étions à la frontière des deux effets contradictoires que cette substance exerce sur les mouvements du sodium tel que nous le rapportons dans les généralités.

Nous avons opté pour une augmentation de la concentration de l'acide éthacrynique, qui a été porté à 76 mg/100 ml.

La valeur moyenne de K a été calculée sur les témoins, qui ont été explorés avec une solution contenant cette dernière concentration.

Dans ces conditions, nous avons constamment obtenu, chez nos témoins, des valeurs de K inférieures à celles observées avec le milieu normal, d'environ 30 % . Pour J.D. GARDNER et coll. (65, 69), les valeurs de K, observées avec le milieu contenant l'acide éthacrynique, sont inférieures de 50 % à celles observées avec le milieu normal ; à noter que cet auteur emploi une solution à 30,3 mg/100 ml et que dans ces conditions, il est difficile de comparer sa série à la nôtre.

Une conclusion s'impose à la lecture de ces résultats :

- une relative cohérence entre les séries concernant un même milieu d'une part, entre les différents milieux chez un même témoin d'autre part. Ces résultats ayant été obtenus après une longue période de mise au point particulièrement laborieuse et demandant un chronométrage et une synchronisation très rigoureuse.

- Les coefficients d'entrée du sodium :

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
N	5,41	9,78	7,98	9,80	8,18	9,75	5,27	4,82	4,56
O	6,49	9,70	6,44	6,41	10,5	10,23	6,57	3,68	6,41
T	6,15	9,275	4,77	6,78	9,99	6,28	5,99	3,05	7,05
E	5,64	7,18	4,13	3,76	7,68	4,13	5,83	1,19	4,71

ce qui donne les valeurs moyennes, pour chacun des milieux :

$N = 7,26 \pm 2,135$
$O = 7,47 \pm 2,16$
$T = 6,58 \pm 1,98$
$E = 5,18 \pm 2,01$

- L'interprétation

Il convient de remarquer que à l'intérieur d'une même classe, les différentes valeurs sont très dispersées puisque l'écart type varie entre 25 et 30 % de la valeur moyenne.

Dans l'exposé des résultats de J.D. GARDNER et coll. (65, 69), l'écart vaut, respectivement, 18 % , 22 % et 6 % pour le milieu standard, pour celui contenant l'ouabaïne et le milieu contenant l'acide éthacrynique.

L'analyse statistique nous a montré d'autre part, qu'aucun des coefficients des différents milieux ne variait significativement par rapport aux constantes de chacun des autres milieux. Là encore, nous sommes en accord avec les résultats de J.D. GARDNER et coll., qui ne varient pas significativement l'un de l'autre pour les trois milieux que l'auteur emploie.

Par contre, il faut remarquer que, pour cet auteur, les valeurs maximales de J sont obtenues avec le milieu contenant l'acide éthacrynique, milieu qui nous a donné les valeurs minimales rappelons là encore que nous avons travaillé à une concentration différente.

Devant les valeurs des coefficients d'entrée fractionnelle très éloignées de celles de J.D. GARDNER et coll., bien qu'allant dans le même sens, il nous a paru important de chercher un autre point de comparaison.

Les valeurs normales de J.D. GARDNER sont :
$N = 1,70 \pm 0,13$ et $E = 1,67 \pm 0,06$ dans une publication (65) et
$N = 1,01 \pm 0,18$; $0,98 \pm 0,22$; $E = 1,04 \pm 0,06$ dans une publication plus ancienne (60).

- Nous avons donc appliqué aux mêmes témoins les équations proposées par M.L. LEVIN et coll. (119), ce qui nous a permis d'obtenir les valeurs suivantes :

. Entrée fractionnelle du sodium (en mEq/h/l de cellule)

	valeurs personnelles	M.L. LEVIN et coll.
N	4,07 ± 1,13	3,52 ± 0,35
O	5,03 ± 2,23	
T	3,56 ± 1,39	
E	3,10 ± 2,08	

. Sortie fractionnelle du sodium (en mEq/h/l de cellule)

	valeurs personnelles	M.L. LEVIN et coll.
N	4,39 ± 1,07	3,31 ± 0,33
O	2,87 ± 1,34	2,14 ± 0,33
T	4,03 ± 0,50	
E	3,16 ± 0,68	

Nos valeurs sont donc tout à fait comparables à celles de M.L. LEVIN et coll. Il faut cependant remarquer que la valeur de nos écarts types est grande devant celle de l'auteur auquel nous nous referons, ce que l'on peut mettre sur le compte du nombre relativement réduit de nos témoins.

Pourquoi dans ce cas avons-nous des valeurs de coefficient d'entrée fractionnelle aussi éloignée de celles de J.D. GARDNER et coll. ?

Le seul facteur qui pourrait intervenir repose sur les manipulations afférentes à la mesure de l'entrée du sodium. En effet l'entrée du sodium est un phénomène rapide nous l'avons dit et la vitesse de manipulation est primordiale pour qu'un minimum d'ions sodium seulement puisse entrer ; ce qui peut expliquer la valeur importante des écarts types dans les coefficients d'entrée d'une part et les valeurs importantes de ces coefficients eux-mêmes d'autre part.

Malgré ces différences nous avons choisi de conserver pour l'exploration des malades la méthode de calcul de l'auteur suscité puisqu'il est à notre connaissance le seul auteur de référence dans les maladies auxquelles nous nous sommes intéressées.

Mais il aura été très important d'effectuer les calculs selon M.L. LEVIN et coll., afin de cautionner la partie expérimentale de ce travail et de permettre ainsi une comparaison avec les travaux antécédents :

- Valeurs normales des concentrations en Na et K

Na_i : natricytie : 9,5 ± 1,4 mEq/l de cellules
Na_e : natrémie : 137,8 ± 2,8 mEq/l de sérum
K_i : kalicytie : 36,9 ± 1,7 mEq/l de cellules
K_e : kaliémie : 4,1 ± 0,4 mEq/l de sérum

7.2.2 - Les différents malades

7.2.2.1 - Le pseudohyperaldostéronisme

Isabelle VAL... a fait l'objet de deux explorations :

- Le 12 février 1974, alors que tout traitement avait été suspendu depuis trois semaines, la malade présentait à cette époque et depuis trois jours une diarrhée légère. Nous avons alors trouvé :

K	N	0,826	J	N	6,30	Na_i : 12	mEq/l de cellule
	O	0,225		O	3,68	Na_e : 143	mEq/l
	T	0,736		T	4,58	K_i : 40	mEq/l de cellule
	E	0,503		E	27,85	K_e : 2,9	mEq/l
						Hb : 13,1	g

- Une première exploration avait été pratiquée le 9 janvier alors que la malade avait été mise sous spironolactone depuis deux mois.

K	N	0,486	J	N	117,42	Na_i : 7,5	mEq/l de cellule
	O	0,353		O	69,99	Na_e : 136	mEq/l
	T	0,500		T	16,03	K_i : 33	mEq/l de cellule
	E	0,535		E	86,79	K_e : 3,6	mEq/l
						Hb : 12,4	g

Nous constatons donc :

1 - Dans les conditions de base (le 12 février 1974) :

- une hypokaliémie marquée à 2,6 mEq/l,
- une natricytie normale,
- une augmentation des coefficients de sortie du sodium, portant sur tous les milieux, sauf sur le milieu contenant l'ouabaïne, qui conserve un pouvoir inhibiteur, tel que cette constante est ramenée à la normale.

Le triamtérène n'a aucun effet sur la sortie du sodium, ce qui peut se concevoir puisqu'il ne s'agit pas d'une maladie de LIDDLE dont il constitue le traitement électif.

- des coefficients d'entrée du sodium significativement diminués dans les milieux normaux, contenant l'ouabaïne et contenant le triamtérène. Par contre, dans le milieu contenant de l'acide éthacrynique, on constate une augmentation très importante du coefficient d'entrée du sodium.

2 - Lorsque la malade est sous spironolactone (le 9 janvier)

- la natricytie et la natrémie diminuent,

- la kaliémie se normalise, alors que la kalycytie diminue,

- les coefficients de sortie du sodium tendent à se normaliser, sauf en ce qui concerne le milieu contenant l'acide éthacrynique, où le coefficient de sortie reste identique, comme si l'acide éthacrynique compensait l'effet des spironolactones.

- les coefficients d'entrée du sodium sont, par contre, globalement augmentés, sauf en ce qui concerne le milieu contenant le triamtérène, où le coefficient, bien que supérieur à celui des témoins, est nettement moins augmenté que celui des autres milieux.

En résumé, la normalisation biologique périphérique sous spironolactone est retrouvée au niveau cellulaire, puisque les coefficients de sortie du sodium sont diminés et l'on constate bien une diminution de la kalicytie et une augmentation de la kaliémie.

L'augmentation des coefficients d'entrée du sodium va tout à fait dans le même sens : à une augmentation de l'entrée du sodium correspond une augmentation de la sortie du potassium, donc une augmentation de la kaliémie.

Deux remarques s'imposent :

- l'absence de diminution du coefficient de sortie, quand le milieu contient de l'acide éthacrynique,

- l'absence relative d'augmentation du coefficient d'entrée du sodium, quand le milieu contient du triamtérène.

Les travaux de J.D. GARDNER, sur les maladies de LIDDLE nous montrent :

- une augmentation des coefficients de sortie dans le milieu standard (+ 25 %) , le milieu contenant l'ouabaïne (50 %), le milieu contenant l'acide éthacrynique (+ 12 %),
- une augmentation des coefficients d'entrée, dans le milieu standard (80 %), le milieu contenant l'ouabaïne (50 %) et celui contenant l'acide éthacrynique (+ 30 %).

Notre malade ne pouvant être classée dans les syndromes de LIDDLE, pour les raisons invoquées à la fin de l'observation , il ne nous est pas possible de comparer nos résultats à ceux de J.D. GARDNER et coll. (65), desquels ils se différencient par des coefficients d'entrée fractionnelle diminués.

Nous nous limiterons donc à constater la corrélation entre les données recueillies au niveau du globule rouge et les données sériques concernant le sodium et le potassium.

- dans les conditions de base nous avons
  une hypokaliémie,
  des coefficients de sortie du sodium augmentés, donc des coefficients d'entrée augmentés en ce qui concerne le potassium,
  des coefficients d'entrée du sodium normaux.

- sous spironolactone

  la kaliémie se normalise
  les coefficients d'entrée du sodium augmentent et les coefficients de sortie sont normaux, ce qui correspond, en ce qui concerne le potassium , à une augmentation de la sortie, pour une normalisation de l'entrée.

L'exploration des parents a été pratiquée, les résultats en sont :

- Mme VAL...

K	N	0,304	J	N	0,93	Na_i : 10	mEq/l de cellule
	O	0,081		O	4,40	Na_e :134	mEq/l
	T	0,424		T	4,64	K_i : 34	mEq/l de cellule
	E	0,331		E	3,63	K_e : 4,5	mEq/l
						Hb : 13,5	g

- M. VAL...

K	N	0,657	J	N	7,89	Na_i : 9	mEq/l de cellule
	O	0,277		O	5,54	Na_e :138	mEq/l
	T	0,630		T	8,69	K_i : 43	mEq/l de cellule
	E	0,497		E	67,8	K_e : 4,7	mEq/l
						Hb : 16	g/100 ml

Nous avons été frappé par la similitude entre l'exploration d'Isabelle et celle de son père.

Les coefficients de sortie sont à la limite supérieure de la normale ; les coefficients d'entrée sont eux aussi à la limite supérieure de la normale : et le coefficient d'entrée du milieu contenant l'acide éthacrynique est très augmenté.

L'exploration de la mère d'Isabelle, par contre nous a donné des coefficients d'entrée et de sortie plutôt bas, de manière significative, en tout cas en ce qui concerne les deux premiers milieux.

Peut-on, dans les deux cas, parler d'anomalies, qui se présenteraient sous deux jours différents : dans le cas du père et celui de la mère. Il parait difficile de retenir comme pathologique l'une quelconque des deux explorations, mais la similitude des explorations d'Isabelle et de son père pousse à envisager la possibilité d'une anomalie latente chez le père, révélée chez la fille.

Il parait difficile, dans les conditions actuelles, d'aller plus loin et de tirer quoique ce soit de formel sur ce cas isolé.

J. D. GARDNER , qui a pu explorer les familles de plusieurs malades porteurs de maladies de BARTTER, a pu constater des anomalies. A notre connaissance, il n'a pas pratiqué une telle exploration chez les familles des personnes atteintes de pseudohyperaldostéronismes.

7.2.2.2 - Les malades porteurs de syndrome de BARTTER

		Jocelyne SOL... n° 1	Bernard PAU... n° 8 (sous aspirine)	Alain TAI... n° 3
K	N	0,525	0,696	0,774
	O	0,299	0,103	0,424
	T	0,369	0,666	0,489
	E	0,516	0,424	0,598
J	N	4,24	3,12	18,95
	O	4,21	5,99	15,1
	T	4,35	3,87	17,3
	E	15,40	6,36	6,25

Na_i	10,5	mEq/l de cellules	9	mEq/l de cellules	9	mEq/l de cellules
Na_e	132	mEq/l	148	mEq/l	139	mEq/l
K_i	34	mEq/l de cellules	36	mEq/l de cellules	35	mEq/l de cellules
K_e	2,7	mEq/l	2,5	mEq/l	2,7	mEq/l
Hb	14,4	g/100 ml	11	g/100 ml	15,2	g/100 ml

L'exposé des résultats de ces trois malades met en évidence une disparité entre Jocelyne SOL... et Bernard PAU... d'une part, et Alain TAI... d'autre part.

En ce qui concerne Jocelyne SOL... :

- les coefficients de sortie sont dans les limites normales, sauf pour celui du milieu contenant le triamtérène qui est diminué,

- les coefficients d'entrée sont à la limite de la normale.

Pour Bernard PAU... il en est de même :

- les coefficients de sortie sont à la limite supérieure de la normale,

- les coefficients d'entrée, à la limite inférieure de la normale

On peut donc parler, en ce qui concerne Jocelyne SOL... de coefficients normaux d'entrée et de sortie de sodium . Ces constatations la font ranger dans la classification des maladies de BARTTER type II, d'après J.D. GARDNER et coll.

En ce qui concerne Bernard PAU..., les coefficients trouvés, sont à la limite supérieure de la normale et nous pouvons, à ce titre, le classer encore dans la catégorie II, puisque l'un des cas rapporté par J.D. GARDNER et coll. peut subir les mêmes critiques

Pour Alain TAI..., les coefficients sont augmentés de façon très significative, tant en ce qui concerne l'entrée que la sortie . Ce cas ne correspond à aucun de ceux exposés par J.D. GARDNER, puisque celui-ci ne distingue que :

- un type I, qui comprend :
  une natricytie augmentée,
  un coefficient de sortie diminué en présence ou en l'absence d'acide éthacrynique,
  un coefficient d'entrée normal , dans les conditions de base, qui augmente significativement en présence d'acide éthacrynique,

- un type II, dans lequel l'exploration est strictement normale, de même que la natricytie.

Nous pouvons donc définir , en liaison avec la clinique deux catégories de syndrome de BARTTER :

un premier type ou

- l'aldostérone est normale ,
- il n'y a pas de perte de sel,
- l'exploration des coefficients d'entrée et de sortie fractionnelle du sodium est normale.

un deuxième type où il existe :

un hyperaldostéronisme,

une perte de sel,

des coefficients d'entrée et de sortie fractionnelle du sodium augmentés. Nous pensons que la complexité du métabolisme sodé au niveau du rein rend hasardeux l'établissement d'une relation de cause à effet entre la perte de sel et l'augmentation des mouvements sodés au niveau du globule rouge.

Toutefois, il paraît intéressant, comme nous l'avons fait, de chercher une liaison clinico-biologique pour classer les différents malades, plutôt que de s'appuyer simplement sur une seule épreuve biologique isolée.

Rappelons d'autre part, qu'ici nous sommes en contradiction avec J.D. GARDNER et coll. qui décrivent un syndrome de BARTTER type I avec des coefficients diminués et une natricytie augmentée, et un syndrome de BARTTER type II où les coefficients sont considérés comme normaux par l'auteur. Alors qu'en ce qui nous concerne , les coefficients sont soit normaux, soit augmentés. J.D. GARDNER et coll., d'autre part, ne font entrer en ligne de compte que la natricytie et ne parlent pas de la perte de sel.

7.2.2.3 - Isabelle SAN... Diarrhée chlorée congénitale

K	N	0,554	J	N	1,79	Na_i : 10	mEq/1 de cellule
	O	0,318		O	6,45	Na_e : 148	mEq/1
	T	0,443		T	4,54	K_i : 38	mEq/1 de cellule
	E	0,253		E	8,97	K_e : 3,9	mEq/1
						Hb : 15,8	g/100 ml

Exploration pratiquée sous KCl : 1 g par jour.

Nous nous attacherons tout particulièrement à l'exposé de ces résultats, puisqu'à notre connaissance il n'y a pas eu d'exploration de ce type pratiquée dans le cadre de cette maladie.

- les coefficients de sortie du sodium sont normaux, en ce qui concerne le milieu normal, celui contenant l'ouabaïne et le milieu contenant le triamtérène. Par contre, quand le milieu contient de l'acide éthacrynique, on obtient une diminution très sensible du coefficient de sortie,

- les coefficients d'entrée du sodium sont normaux, quand les milieux contiennent du trimatérène ou de l'acide éthacrynique, mais sont diminués légèrement quand le milieu contient de l'ouabaïne et de façon très importante dans les conditions standard.

Il est donc évident que tant sur la sortie que sur l'entrée du sodium une anomalie n'existe que lorsque le milieu contient de l'acide éthacrynique, comme s'il existait une sensibilité augmentée à cette substance, provoquant une accumulation sodée intracellulaire, quand le milieu en contient.

Nous avons vu dans les généralités que l'acide éthacrynique exerce une action élective sur la pompe II. Hors G. GIEBISCH (78) admet que ce sont les ions sodium dépendant de cette pompe qui entrainent les ions chlore.

Là encore les constatations cliniques cadrent avec la biologie et l'on peut admettre l'hypothèse que la diarrhée chlorée congénitale peut être due à un trouble des transports ioniques dépendant de la pompe II, sensible à l'acide éthacrynique et qui conditionnent principalement les mouvements du chlore.

Dans ces conditions, il manquerait au niveau de la cellule une entrée d'ion sodium, donc d'ion chlore, ce qui expliquerait la fuite chlorée. Les mouvements du sodium n'étant que peu dépendant de la pompe II , le déficit en sodium serait trop peu important pour être perceptible.

En résumé de nos constatations expérimentales nous pouvons donc retenir :

1 - Dans les syndromes de BARTTER , il existe pour nous une correspondance clinicobiologique :

- à un syndrome comportant une perte de sel et un hyperaldostéronisme correspondant des coefficients d'entrée et de sortie du sodium augmentés,

- à un syndrome sans perte de sel ni hyperaldosteronisme correspondant des coefficients d'entrée et de sortie du sodium normaux,

2 - Dans un cas de pseudohyperaldostéronisme nous avons trouvé

- dans les conditions de base :

une sortie exagérée du sodium donc une entrée exagérée du potassium

- sous spironolactones :

. les coefficients de sortie du sodium redeviennent normaux sauf en ce qui concerne le milieu contenant l'acide éthacrynique,

. les coefficients d'entrée du sodium sont très augmentés, correspondant à une sortie erythrocytaire du potassium qui cadre bien avec la normalisation de la kaliémie.

3 - Dans la diarrhée chlorée congénitale on constate deux anomalies qui toutes deux afférent au milieu contenant l'acide ethacrynique :

- une augmentation du coefficient d'entrée du sodium,
- une diminution du coefficient de sortie du sodium.

Il est intéressant de constater que ces anomalies portent sur les transports actifs dépendant de la pompe II, sensible à l'acide éthacrynique, laquelle régit préférentiellement les mouvements du chlore.

8 - CONCLUSION

Après avoir dans un premier temps exposé les généralités sur la pompe à sodium et ses inhibiteurs , nous examinons dans ce travail, les mouvements du sodium au niveau de la membrane du globule rouge dans le cadre de syndrome comportant un trouble ionique chronique

Nous avons pu ainsi mettre en évidence des troubles du transport membranaire du sodium au niveau du globule rouge, troubles différents dans un pseudohyperaldostéronisme proche de la maladie de LIDDLE, le syndrome de BARTTER et la diarrhée chlorée congénitale apportant ainsi notre contribution à la compréhension de la pathogénie de ces maladies.

Ces troubles membranaires ne seraient d'ailleurs pas forcément le lot de syndromes rares comme ceux que nous avons explorés mais pourraient être aussi à l'origine de maladie aussi répandue que l'hypertension artérielle essentielle comme semblent le prouver des publications récentes.

Le Président de la Thèse :
(Nom et Signature)

Professeur Jean Troyes

Vu, le Directeur de l'U.E.R.
GRANGE-BLANCHE

D. GERMAIN

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 8 - 5 - 74

10 MAI

Le Président de l'Université Claude-Bernard,
Pour le Président, le Premier Vice-Président
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

R. TOURAINE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ADLER S. .- An extrarenal action on mammalian skeletal muscle.
Amer. J. Physiol. 1970, 218, 616.

2 - AKERA T., LARSEN F.S., BRODY T.M. .- The effect of ouabain on sodium and potassium activated triphosphatase from the hearts of several mammalians species.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1969, 170, 17.

3 - AKERA T. .- Inhibitory sites on sodium and potassium activated adenosine-triphosphatase for chlorpromazine free radical and ouabain.
Molec. Pharmacol. , 1970, 6, 557.

4 - ALBERS R.W. .- Biochemical aspects of active transport.
Ann. Rev. Biochem. , 1967, 36, 727.

5 - ALBERS R.W., KOVAL G.J., SIEGEL G.J. .- Studies on the interaction of ouabain and other cardio-actives steroïds with sodium potassium activated adenosine triphosphatase.
Molec. Pharmacol., 1968, 4, 324.

6 - ALLEN F.C., SCHWARTZ A.L..- Effect of potassium , temperature and time on ouabaine interaction with the cardiac Na-K-ATPase : further evidence supporting an allosteric action.
J. Mol. Cell Cardiol., 1970, 1, 39.

7 - ALLEN F.C., LINDERMAYER G.E., SCHWARTZ A. .- An allosteric exploration for ouabain induced time dependant inhibition of Na-K-ATPase.
Arch. Biochem. Biophys., 1970, 141, 322.

8 - ASKARI A., RAO S.N..- Drugs affecting sodium transport in human erythrocytes ghosts.
J. Pharmacol. Esp. Ther., 1970, 172, 211.

9 - AVRUCH J., FAIRBANKS G. .- Demonstration of a phosphopeptide intermediate in the Mg^{++} dependant Na-K stimulate ATPase reaction of the erythocyte membrane.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1972, 69, 1216.

10 - BADINAND A., RONDELET J., VALLON J.J., CHAPPUIS O. .- Etude de l'élimination urinaire et du passage sanguin du triamtérène.
J. Med. Lyon, 1964, 19.

11 - BAKER P.F., WILLIS J.S. .- On the number of sodium pumping sites in cell membranes.
Biochem. Biophys. Acta, 1969, 183, 646.

12 - BAKER P.F., WILLIS J.S. .- Potassium ions and the binding of cardiac glycosides to mammalian cells.
Nature, 1970, 226, 521.

13 - BANERJEE S.P., KHANNA V.K., SEN A.K. .- Inhibition of sodium and potassium dependant adenosine triphosphatase by ethacrynic acid : two modes of action.
Molec. Pharmacol. 1970, 6, 680.

14 - BANERJEE S.P., KHANNA V.K., SEN A.K. .- Inhibition of sodium and potassium dependant ATPase by ethacrynic acid : ligand induced formation.
Biochem. Pharmacol. 1971, 20, 1649.

15 - BANK N. .- The renal regulation of sodium transport.
Bull. New York Acad. Med. , 1970, 46 , 818.

16 - BANK N. .- The regulation of renal sodium transport by intrarenal physical forces : a resume.
The Mount Sinaï J. Med., 1970, 37/4, 388.

17 - BARNETT R.E. .- Effect of monovalent cations on the ouabain inhibition of the sodium-potassium activated ATPase.
Biochemistry, 1970, 9, 4644.

18 - BARRY R.J., EGGENTON J., SMYTH D.H. .- Sodium pump in the rat small intestine in relation to hexose transport and metabolism.
J. Physiol. (LONDON), 1969, 204, 299.

19 - BARTTER F.C., PRONOVE P., GILL J.R., Mac CARDLE R.C. et Jr. .- Hyperplasia of the juxtaglomérular complex with hyperaldosteronism and hypokaliemic alkalosis : a new syndrome.
Amer. J. Med., 1962, 33, 811.

20 - BEAUGE A.L., ADRAGA N. .- The kinetics of ouabain inhibition and the partition of rubidium influx in human red blood cell.
J. Gen. Physiol., 1971, 57, 576.

21 - BEILIN L.S., KNIGHT G.J., MUNRO-FAURE A.D., ANDERSON J. .- The sodium, potassium and water contents of RBC in healthy human adults.
J. Clin. Inv. 1966, 45/11, 1817.

22 - BEUTLER E. .- General aspects of erythrocyte physiology and biochemistry.
Exp. Eye. Res., 1971, 11, 261.

23 - BIRKETT D.J. .- Mechanism of inactivation of rabbit muscle glyceraldehyde 3-phosphate deshydrogenase by ethacrynic acid.
Molec. Pharmacol., 1973, 9, 209.

24 - BITTAR E.E. .- The action of the Na-K-ATPase inhibitors on sodium efflux from the toad oocyte.
Life Sci, 1970, 9, 773.

25 - BLOSTEIN R..- Sodium activated adenosine triphosphatase activity of the erythrocyte membrane.
J. Biol. Chem., 1970, 245, 270.

26 - BONEMAN H. .- Potassium and sodium concentration in the erythrocytes of newborn and adults.
Z. Kinderheilk. 1969, 107, 159.

27 - BRACKETT N.C., KOPPEL M., RANDALL R.E. .- Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with secondary aldosteronism without hypertension (BARTTER's syndrome).
Amer. J. Med. 1968, 44, 803.

28 - BRINKMANN A.O., VAN DER MOLEN H.J. .- Interaction of steroîds with human RBC.
Ann. Endocrinol., 1970, 31/4, 789.

29 - BRINKMAN A.O., VAN DER MOLEN H.J. .- Localisation and characterisation of steroïds binding sites of human RBC.
Biochem. Biophys. Acta, 1972, 274, 370.

30 - CAIN J.P., TUCK M.L., WILLIAMS G.H., DLUHY R.G., ROSENOFF S.H. .- The regulation of aldosterone on primary aldosteronism.
Amer. J. Med., 1972, 53,627.

31 - CANNON P.J., LEEMING G.M., SOMMERS S.C. .- Juxtaglomerular cell hyperplasia and secondary hyperaldosteronism (BARTERR's syndrome) a reevaluation of the pathophysiology.
Medecine (Baltimore), 1968, 47, 107.

32 - CHANG J.C., HALL T.C. .- Effect of triamtérène on nucleic acid synthesis.
Clin. Pharmacol. Ther., 1972, 3, 372.

33 - CHARNOCK J.S., POTTER H.A., Mc KEE D. .- Ethacrynic acid inhibition of Na^+, K^+ activated ATPase.
Biochem. Pharmacol., 1970, 19, 1637.

34 - CHARNOCK J.S., COOK D.A. .- Role of energized states of Na^+, K^+, ATPase in the sodium pump.
Nature (N.B.), 1971, 233, 171.

35 - CHEZ R.A., HORGER E.O., SCHUTZ S.G. .- The effect of ethacrynic acid on Na transport by isolated rabbit ileum.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1969, 168, 1.

36 - CHIGNELL C.F., TITUS E. .- Identification of components of Na^+, K^+, ATPase by double isotopic labeling and electrophoresis.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1969, 64, 324.

37 - CLAUDEL de MENDONSA M., SCHWARTZ K., TERRIER E..- Na, K and osmolarity of human and canine RBC. Interest of trapped plasma and water content for their full significance.
Comp. Biochem. Physiol., 1970, 34, 147.

38 - COLE C.H., DIRKS J.H. .- A comparison of Na^+ activation of ATPase in the red cell, renal cortex and renal medulla.
Can. J. Pharmacol. Physiol., 1971, 49, 63.

39 - COTTERELL D., WHITTAM R. .- The influence of chloride gradient across red cell membranes in sodium and potassium movements.
J. Physiol. (London), 1971, 214, 509.

40 - CRABBE J. .- Hormonal influences on transepithelial sodium transport aldosterone and insulin.
J. Steroid. Biochem., 1972, 3 , 329.

41 - D'AMICO G. .- Effetto del triamterene sugli scannbi cationini nelle emazie.
Minerva Med., 1963, 54/81, 2987.

42 - DAVIS P.W. .- Inhibition of renal Na-K-ATPase activated activity by ethacrynic acid.
Biochem. Pharmacol., 1970, 19, 983.

43 - DAVIS P.W., VINCENZI F.F. .- Ca-ATPase activation and Na-K-ATPase inhibition as a function of calcium concentration in human red blood cells membranes.
Life Sci., 1971, 10, 401.

44 - DESNATO N.B., EBEL H., HIERHOLZER K. .- Absence of direct correlation between steroid dependant transport of sodium and Mg^{++}, Na^{+}, K^{+}, ATPase in the cellular membrane of the rat kidney.
Minerva Nefrol., 1969, 16, 235.

45 - DEUTICKE B. .- Anion permeability of red blood cell.
Naturwissenschaften, 1970, 57, 172.

46 - DOUSA T. .- Adenosine 3', 5' monophosphate and Na, K, ATPase.
Physiol. Bohemoslov., 1970, 19, 113.

47 - DUFY M.J..- Calcium binding by the erythrocyte membrane.
Biochem. Biophys. Acta, 1973, 330, 294.

48 - DUNHAM Ph. et HOFFMAN J.F..- Partial purification of the ouabain binding compontent of Na-K-ATPase from human red blood cell membranes.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1970, 66/3, 936.

49 - DUNHAM Ph. , HOFFMAN J.F. .- Active cation transport and ouabain binding in high potassium and low potassium red blood cells of sheep .
J. Gen. Physiol., 1971, 58, 94.

50 - DUNHAM Ph., SYRACUSE P.D., GUNN R.B., DURHAM M.D. .- Adenosine triphosphatase and active cation transport in red blood cells membranes.
Arch. Intern. Med., 1972, 129, 241.

51 - DUNN M.J. .- The effect of transport inhibitors on sodium outflux and influx in red blood cells : evidence for exchange diffusion.
J. Clin. Invest., 1970, 49, 1804.

52 - DUNN M.J. .- Ouabaine inhibited sodium transport in human erythrocytes : the effect of triflocin.
Biochem. Biophys. Acta, 1972, 255, 567.

53 - DUNN M.J. .- Ouabaine uninhibited sodium transport in human erythrocytes : evidence against a second pump.
J. Clin. Invest., 1973, 52, 658.

54 - EDELMANN I.S. .- The initiation mechanism in the action of aldosterone on sodium transport.
J. Ster. Biochem., 1972, 3 , 167.

55 - ELLORY J.C., TUCKER E.M. .- Sodium pump reversal in the erythrocytes of various species.
J. Physiol. (London), 1970, 208, 18 p.

56 - ERDMANN E., SCHONER W. .- Ouabain receptor interaction in (Na^+K^+) ATPase preparations from different tissues and species. I . Determination of kinetic constants and dissociation constants.
Biochem. Biophys. Acta, 1973, 307, 386.

57 - ERDMANN E., SCHONER W. .- Ouabain receptor interaction in (Na^+K^+) ATPase preparations. II . Effect of cations and nucleotides on rate constants and dissociations constants.
Biochem. Biophys. Acta, 1973, 330, 302.

58 - ERDMANN E., SCHONER W. .- Ouabain receptor interaction in (Na^+K^+) ATPase preparation. III . On the stability of the ouabain receptor against physical treatment, hydrolases and SH reagents.
Biochem. Biophys. Acta, 1973, 330, 316.

59 - ERLID J., LEBLAND G. .- The effect of ethacrynic acid and other sulphydryl groupe reagents in sodium flux in frog muscle.
J. Physiol. (London), 1971, 214, 327.

60 - FEIG S.A., SEGEL G.B., SHOHET S.B., NATHAN D.G. .- Energy metabolism in human erythrocytes. II . Effect of glucose depletion.
J. Clin. Invest., 1972, 51, 1547.

61 - FRASER R. .- The effect of steroids on transport of electrolytes through membranes
Biochem. J., 1970, 118, 1 p.

62 - FRATANTONI J.C., RAO S.N., ASKARI A. .- The sodium pump and the pump ATPase of erythrocytes membranes prepared from cold stored blood.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1972, 139, 926.

63 - GALL G. , USHER P., MELBY J.C., KLEIN R. .- Effect of aldostérone and cortisol in human erythrocytes sodium efflux.
J. Clin. Endocr., 1971, 32, 555.

64 - GALL G., VAITUKAITIS J., HADDOW E., KLEIN R. .- Erythrocytes sodium flux in a patient with Barterr's syndrome.
J. Clin. Endocr., 1971, 32, 562.

65 - GARDNER J.D., LAPEY A., SIMONOPOULOS A.P., BRAVO E.L. .- Abnormal membrane sodium transport in Liddle's syndrome.
J. Clin. Invest., 1971, 50, 2253.

66 - GARDNER J.D., GINZLER E.R. .- Sodium transport in human erythrocytes. Absence of an effect of PGE1.
BBRC, 1971, 42, 1063.

67 - GARDNER J.D., LAPEY A. .- Sodium outflux and ATPase activity in human and rabbit erythrocytes.
J. Appl. Physiol. 1971, 31, 161.

68 - GARDNER J.D., SHIBOLET S., GINZLER E.R. .- A two site model for sodium transport in human erythrocytes.
BBRC, 1971, 45, 480.

69 - GARDNER J.D., SIMONOPOULOS A., LAPEY A., SHIBOLET S. .- Alterated membrane sodium transport in Barterr's syndrome.
J. Clin. Inv., 1972, 51/6, 1565.

70 - GARDNER J.D., CONLON T.P. .- The effects of sodium and potassium on ouabain binding by human erythrocytes.
J. Gen. Physiol., 1972, 60, 609.

71 - GARDNER J.D., KIINO D.R. .- Ouabain binding and action transport in human erythrocytes.
J. Clin. Inv., 1973, 52/8, 1845.

72 - GARDNER J.D., KIINO D.R., SWARTZ T.J., BUTLER V.P. .- Effects of digoxin specific antibodies on accumulation and binding of digoxin by buman erythrocytes.
J. Clin. Inv. 1973, 52/8, 1820.

73 - GARRAHAN P.J., GLYNN I.M. .- The stoechiometry of the sodium pump.
J. Physiol. 1967, 192, 217.

74 - GARRAHAM P.J., GLYNN I.M. .- The behaviour of the sodium pump in red blood cell in the absence of extrarenal potassium.
J. Physiol. 1967, 192, 159.

75 - GARRAHAN P.J.. GLYNN I.M. .- The sensivity of the sodium pump to extrarenal sodium.
J. Physiol., 1967, 192, 175.

76 - GARRAHAN P.J. , GLYNN I.M. .- Factors affecting the relative magnitude of the sodium-potassium and the sodium-sodium exchange catalysed by the sodium pump.
J. Physiol. 1967, 192, 188.

77 - GARRAHAN P.J., POUCHAN M.I., REGA A.F. .- Potassium activated phosphatase from human red blood cell. The mechanism of potassium activation.
J. Physiol. 1969, 202, 305.

78 - GIEBBIESCH G. - Coupled ion and fluid transport in the kidney.
The New England J. Med. 1972, 287, 913.

79 - GLYNN I.M., LUTHI U. .- The relation between ouabain-sensitive potassium efflux and the hypothetical dephosphorylation step in the "transport ATPase" system.
J. Gen. Physiol. 1968, 51, 385.

80 - GLYNN I.M. .- Membrane ATPase and cation transport.
British Medical Bulletin, 1968, 24, 165.

81 - GLYNN I.M., LEW V.L. .- Synthesis of ATP at the expense of down hill cations movements in intact human red blood cells.
J. Physiol., 1970, 207, 393.

82 - GLYNN I.M., LEW V.L., LUTHI U., - Reversal of the potassium entry mechanism in red cell with and without reversal of the entire pump cycle.
J. Physiol. 1970, 207, 371.

83 - GOODMANN A.D., VAGNUCCI A.H., HARTROFT P.M. .- Pathogenesis of Barterr's syndrome.
N. Engl. J. Med. , 1969, 281, 1435.

84 - GOODMANN B.P., ALLEN J.E., RASMUSSEN H. .- On the mechanism of action of aldostérone.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1969, 64, 330.

85 - GREEF K., PEREIRA E., WAGNER J. .- Effect of g. strophantin on the change of pulse rate and the extracellular potassium plus and calcium plus plus concentration.
Arch. Int. Pharmacol. Ther., 1971, 198, 219.

86 - GUERIN H., JALLET P., LAGET P. .- Active transport of sodium through human erythrocytes membranes. Contribution of the enzyme kinetics.
Nouvelle Rev.Franç. Hématol., 1969, 9, 873.

87 - GUERRA L., KLAHR S., BEAUMAN W., MARCHENA C., BOURGOIGNIE J. , BRICKERN S. .- Effect of oligomycin on anaerobic sodium transport and metabolism in shark erythrocytes.
Amer. J. Physiol., 1969, 217, 1292.

88 - HAMASAKI N. .- Studies on erythrocytes glycosis 8-kinetics of 2,3 diphosphoglycerate changes.
J. Biochem. (Tokyo), 1973 , 72, 981.

89 - HAMBY W.H., - Renal regulation of sodium excretion.
Med.Clin. North Amer. , 1971, 55/G, 1509

90 - HAMMIL N., HUXMAN G., LAMB J.F., LINDSAY R. .- Transient effects of ethacrynic acid on sodium and potassium mouvements in red blood cells.
J. Physiol. (London), 1972, 222, 43 p.

91 - HANSEN O. .- Proportionality between g. strophantin binding capacity and ATPase activity.
Acta Physiol. Scand., 1970, 80, 28A.

92 - HANSEN O., JENSEN J., NORBY J.S. .- Natural exclusion of ATP, ADP and g. strophantin binding to Na-K-ATPase.
Nature (N.B.) , 1971, 234, 122.

93 - HART W.M., TITUS E.O. .- Isolation of a protein component of Na-K transport. ATPase containing ligand protected sulflydryl group.
J. Biol. Chem., 1973, 248/4, 1365.

94 - HARTEMANN E. .- Diarrhée chlorée congénitale avec alcalose métabolique.
Thèse Lyon , 1966.

95 - HELBOCK H.J., REYNOLDS W.J. .- Pseudoaldosteronism (Liddle's syndrome) evidence for increased cell membrane permeability to Na^+.
Pediatric Res., 1970, 4, 455

96 - HENDRICKSON H.S., REINERTSEN J.L. .- Phosphoinositide interconversion : a model for control of Na^+ and K^+ permeability in the nerve axon membrane.
BBRC, 1971, 44/5, 1258.

97 - HOFFMANN J.F. .- The red cell membrane and the transport of sodium and potassium.
Amer. J. Med., 1966, 41.

98 - HOFFMANN J.F., PARKER J.C. .- The role of membrane phosphoglycerate kinase in the control of glycolytic rate by active cation transport in human RBC.
J. Gen. Physiol., 1967, 50, 893.

99 - HOFFMANN J.F. .- The interaction between tritiated ouabain and the Na-K pump in red blood cell.
J. Gen. Physiol., 1969, 54, 3435

100 - HOKIN L.E. .- Studies on the molecular characterisation of the Na-K activated ATPase.
Birth defects, 1970, 6, 18.

101 -HORNE R.A. .- An hypothesis concerning the mechanism of the Na-K pump.
Space Life Sci., 1972, 3, 235.

102 - JORGENSEN P.L., HANSEN O., GLYNN I.M., CAVIERES J.D..- Antibodies to pig kidney (Na^+ K^+) ATPase inhibit the sodium pump in human cells provided they have access to the inner surface of the cell membrane.
Biochem. Biophys. Acta, 1973, 291, 795.

103 -KIIL F., OMVIK P., RAEDER M.G. et Jr. .- Tubular hemodynamics after administration of ethacrynic acid.
Amer. J. Physiol., 1972, 223/6, 1263.

104 - KLAHR S., YATES J., BOURGOIGNIE J. .- Inhibition of glycolysis by ethacrynic acid and furosemide.
Amer. J. Physiol., 1971, 221, 1038.

105 - KREGENOW F.M., HOFFMANN J.F. .- Some kinetic and metabolic characteristics of calcium induced potassium transport in human cells.
J. Gen. Physiol., 1972, 60, 406.

106 - KYTE J. .- Phosphorylation of a purified Na-K-ATPase.
BBRC, 1971, 43, 1259.

107 - LA CELLE P.L., ROTHSTEIN A. .- The passive permeability of red blood cell to cations.
J. Gen. Physiol., 1966, 50, 171.

108 - LAGET P., JALLET P., GUERIN H., PIERI J. .- Mode of action of sodium on the phosphorylation of Mg^{++}, Na^+, K^+ dépendant ATPase of human erythrocytes membranes.
C.R. Acad. Sci., 1971, 273, 982.

109 - LAGET P. .- Study of the kinetic behaviour of Mg^{++}, Na^+, K^+ dependant ATPase of human erythrocytes membranes as a function of Na and K ions.
Biochem., 1972, 54, 391.

110 - LAHAV M., DIETZ T., EDELMAN I.S..- The action of aldosterone on sodium transport. Further studies with inhibitors of RNA and protein synthesis.
Endocrinol., 1973, 92, 1685.

111 - LANDON E.I., FITZPATRICK D.F. .- Ethacrynic acid and kidney cell metabolism.
Biochem. Pharmacol., 1972, 21, 1561.

112 - LANT A.F., PRIESTLAND R.N., WHITTAM R. .- The coupling of downhill ions mouvements associated with reversal of the sodium pump in human red blood cell.
J. Physiol., 1970, 207, 291.

113 - LAPEY A., GARDNER J.D. .- Abnormal erythrocytes sodium transport in cysticfibrosis.
Pediatrics Res., 1970, 4, 478.

114 - LARAGH J.H., SEALEY J., BRUNNER H.R. .- The control of aldosterone secretion in normal and hypertensive man : abnormal renine aldosterone pattern in loco-renine hypertension.
Amer. J. Med., 1972, 53, 649.

115 - LAURAS B., FRANCOIS B., DUC H., GENOUD J., DAVID M., JEUNE M. .- Contribution à l'étude dela diarrhée chlorée congénitale.
Arch. Franç. Ped., 1973, 330, 491.

116 - LEE G., CROSS C., SPANN J.F.J. .- The extrarenal effects of ethacrynic acid in ouabain induced tachyarythmias.
Res. Com. Chem. Path. Pharmacol., 1971, 2, 343.

117 - LETH A., IBSEN H., SEDERBERG-OLSEN P. .- The effect of triamterene in plasma and extracellular fluid volume and blood pressure in ten thiazine-treated hypokalemic patients with essential hypertension.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1972, 4, 437.

118 - LEVIN M.L., RECTOR F.C., SELDIN D.W. et Jr. .- Effect of potassium and ouabain on sodium transport in red blood cell.
Amer. J. Physiol., 1968, 214/6, 1328.

119 - LEVIN M.L., RECTOR F.C., SELDIN D.W. et Jr. .- The effect of chronic hypokaliemia, hyponatraemia and acid-base alterations on erythrocyte sodium transport.
Clin. Sci., 1972, 43, 251.

120 - LEW V.L., GLYNN I.M., ELLORY J.C. .- Net synthesis of ATP by reversal of the sodium pump.
Nature, 1970, 225, 845.

121 - LIDDLE G.W., BLESOE T., COPPAGE W.S. .- A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. Dans Beaulieu E.E. et Robel P. : Aldosterone Ed . Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1964, 353.

122 - LIEBERMANN J., KANESHIRO W. .- Ethacrynic acid with packed red cells. Lancet, 1971, 1, 911.

123 - LINDERMAYER G.E., SCHWARTZ A. .- Conformational changes induced in Na^+, K^+ , ATPase ouabain through a K^+ sensitive reaction : kinetic and spectroscopic studies.
Arch. Biochem. Biophysiol., 1970, 140, 371.

124 - LINDERMAYER G.E., SCHWARTZ A. .- Nature of the transport ATPase digitalis complex. IV. Evidence that Na-K competition modulates the rates of ouabain interaction with (Na^+, K^+)ATPase during enzyme catalysis.
J. Biol. Chem., 1973, 248, 1291.

125 - LISHKO V.K., MALYSHEVA M.K., GREVIZIRSKAYA T.I. .- The interaction of the Na^+, K^+ , ATPase of erythrocytes ghosts with ouabain.
Biochem. Biophys. Acta, 1972, 288, 103.

126 - LUBOWITZ H. .- Exchange diffusion in human red blood cell.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1972, 140, 153.

127 - LUBOWITZ H., PURKENSON M.L., LUSE S.A. .- The effect of transport inhibitors on human red blood cell.
Lab. Invest., 1972, 27, 167.

128 - LYTTKENS L. .- Direct radioactive tracers analysis of membrane system. The sodium transport pool in frog skin.
Ups. J. Med. Sci., 1972, 11 suppl. 111, 1.

129 - MARTIN K. ; - The effect of protelytic enzymes on acetylcholinesterase activity : the sodium pump and choline transport in human erythrocyte.
Biochem. Biophys. Acta, 1970, 203, 182.

130 - MARTINEZ-MALDONADO M., ALLEN J.C., INAGAKI K. .- Renal Na-K activated ATPase and sodium reabsorption.
J. Clin. Invest., 1972, 51, 2544.

131 - MIDDLETON H.W. .- Kinetics of monovalent ion activation of the Na^+, K^+ , dependant ATPase and a model for ion translocation and its inhibition by cardiac glycosides.
Arch. Biochem., 1970, 136, 280.

132 - MINER L.C., REED D.J. .- The effect of ethacrynic acid on sodium uptake into the cererospinal fluid of the rat.
Arch. Int. Pharmacol. Ther., 1971, 190, 316.

133 - MODLINGER R.S., NICHOLIS G.L., KRAKOFF L.R., GABRILOVE J.L. .- Some observations on the pathogenesis of Barterr's syndrome.
New England J. Med., 1973, 289, 1022.

134 - NAYLOR G.J., Mc NAMEE H.B., MOODY J.P. .- The plasma control in depressive illness of erythrocyte sodium and potassium metabolism.
J. Psychos. Res., 1970, 14, 179.

135 - NAYLOR G.J., Mc NAMEE H.B., MOODY J.P. .- Erythrocyte sodium and potassium concentration in depressive illness.
J. Psychos. Res., 1970, 14, 173.

136 - NECHAY B.R., NELSON J.A. .- Renal ouabain sensitive ATPase activity and Na^+ reabsorption.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1970, 175, 717.

137 - NEUFELD A.H., LEVY H.M. .- A second ouabain sensitive sodium dependant adenosine triphosphatase in brain microsomes.
J. Biol. Chem., 1969, 244, 6493.

138 - NODA K. .- Some experiment on ouabain sensitiveness of 22 Na efflux and availability of exogenous adenosine-triphosphatase in the muscle fibre membrane.
Nature, Med. J., 1970, 17, 105.

139 - OPIT L.J., CHARNOCK J.S. .- A molecular model for a sodium pump.
Nature, 1965, 208, 471.

140 - PARKER J.C. .- Ouabain insensitive effects of metabolism in ion and water contents of red blood cells.
Amer. J. Physiol., 1971, 221, 338.

141 - PARKER J.C., WELT L.G. .- Pathological alterations of cations mouvements in red blood cells.
Arch. Int. Med., 1972, 129, 320.

142 - PELLETIER M., LUDEN J.H., FANESTIL D.D. .- The role of aldosterone in active sodium transport.
Arch. Int. Med., 1972, 129, 248.

143 - PETER H.W..- Kinetics of (Na^+-K^+) ATPase of human erythrocytes membranes I. Activation by Na^+ and K^+.
Biochem. Biophys. Acta, 1972, 290, 300.

144 - PITTS B.J.R., ASKARI A. .- Effect of nucleotides and Na^+ on ouabain inactivation of the phosphatase associated with Na^+-K^+-ATPase.
Arch. Biochem. Biophys., 1973, 154, 476.

145 - PITTS B.J.R., LANE L.K., SCHWARTZ A..- Nature of the transport ATPase-digitalis complex. VI - Purification of an ouabain binding to a highly active cardiac Na-K-ATPase.
BBRC, 1973, 53/4, 1060.

146 - POZNANSKY M., KIRKWOOD D., SOLOMUN A.K. .- Modulation of red cell K^+ transport by membrane lipids.
Biochem. Biophys. Acta, 1973, 330, 351.

147 - PRIESTLAND R.N., WHITTAM R. .- Sodium mouvements in human red cells in the absence of external potassium.
J. Physiol. (London), 1969, 204, 49 p.

148 - RAPOPORT S.I. .- The Na-K exchange pump : relation of metabolism to electrical properties of the cell theory.
Biophys. J., 1970, 10, 246.

149 - RECHNITZ G.A., MOHAN M.S. .- Potassium adenosine triphosphatase complexe formation constant measured with ion selective electrodes.
Science, 1970, 168, 1460.

150 - RENAI R. .- Na^+, K^+ requining ATPase . V - Preparation and assay of a solubilized Na^+ stimulated ADP-ATP exchange activity.
Biochem. Biophys. Acta, 1970, 198, 120.

151 - RETTORI O., LENOIR J.P. .- Ouabain insensitive active sodium transport in erythrocytes : effect of external cations.
Amer. J. Physiol., 1972, 222, 880.

152 - RETTORI O. .- Effect of furosemine on sodium transport in human erythrocytes.
Medica (Buenos Aires), 1972, 32? 242.

153 - ROSE I.A., WARMS J.V.B. .- Control of red cell glycolysis.
J. Biol. Chem., 1970, 245, 4009.

154 - RUBIN C.S., ROSEN O.M. .- The role of cyclic AMP in the phosphorylation of the protein of human erythrocytes membranes.
Biochem. Biophys. Res. Com., 1973, 50, 421.

155 - SACHS J.R., WELT L.G. .- The relations between active K^+ influx and external K^+ concentration in the human erythrocytes.
Fed. Proc., 1965, 24, 464.

156 - SACHS J.R., WELT L.G. .- The concentration dependance of active potassium transport in human red blood cell.
J. Clin. Invest., 1967, 46/1, 65.

157 - SACHS J.R. .- Sodium movement in human red blood cell.
J. Gen. Physiol., 1970, 50, 322.

158 - SACHS J.R. .- Ouabain insensitive Na movements in the human red blood cell.
J. Gen. Physiol. 1971, 57, 259.

159 - SACHS J.R. .- Recoupling the Na-K pump.
J. Clin. Inv. , 1972, 51, 3244.

160 - SACHS J.R. .- Interaction of extrarenal K, Na and cardioactive steroids with the Na-K pump of the human red blood cell.
J. Gen. Physiol., 1974, 63/2, 123.

161 - SALAKO L.A., SMITH A.J. .- Effects of the diuretics, triamterene and mersalyl on active sodium transport mechanism in isolated frog skin.
British J. Pharmacol. 1971, 41, 552.

162 - SANN L. .- Le pseudohyperaldostéronisme.
Thèse Lyon 1973.

163 - SCHOTT A., SIEGEL G. .- Effect of 2,4-dinitrophénol on energy metabolism in from atria : correlation between changes in K^+ ion movements across the membrane.
Pflüger. Arch., 1969, 312, 229.

164 - SCHNEIDER R.P. .- Regulation of sodium transport in erythrocytes.
Arch. Biochem. Biophys. 1974, 160, 552.

165 - SCHÖN R. .- Mechanism and role of Na^+ and Ca^{++} competition in Na-K-ATPase.
Acta Biol. Med. Ger. , 1972, 29, 643.

166 - SEN A.K., TOBIN T., POST R.L. .- A cycle for ouabain inhibition of Na and K dependant adenosine triphosphatase.
J. Biol. Chem., 1969, 244, 6596.

167 - SHEPPARD H., WIGGAN G., TSIEN W.H. .- Structure activity relationship for inhibitors of phosphodiesterase from erythrocytes and other tissues.
Advances in Cyclic Nuucleotides Res., 1972, 1, 103.

168 - SHIBOLET S., GARDNER J.D. .- Effect of temperature on sodium transport in human erythrocytes in vitro.
Amer. J. Physiol., 1971, 221, 1358.

169 - SIMON T.J. .- K efflux associated with partial reversal of the sodium pump in human red cell ghosts.
J. Physiol. (London), 1972, 227, 19 p.

170 - SIRS J.A. .- Erythrocyte function and aldosterone.
Biorheology 1971, 8, 1.

171 - SJODIN R.A., BEAUGE L.A. .- The influence of some Na and K free solutions on sodium efflux from squid giant axons.
J. Gen. Physiol., 1969, 54? 664.

172 - SKOU J.C. .- The influence of some cations on an ATPase from peripheral nerves.
Biochem. Biophys. Acta, 1957, 23, 394.

173 - SKOU J.C. .- Further investigation on a Mg^{++} , Na^{+} activated ATPase, possibility related to the active linked transport of Na^{+} and K^{+} across the nerve membranes.
Biochem. Biophys. Acta, 1960, 42, 6.

174 - SKOU J.C. .- Enzymatic basis for active transport of Na^{+} and K^{+} across cell membranes.
Physiol. Rev., 1965, 45, 596.

175 - SKOU K.C. .- The molecular basis of membrane function.
Prentice Hall, Engle wood Cliffs, New Jersey, 1969, 455, 482.

176 - SKOU J.C. .- The effect of magnesium, ATP, Pi and sodium on the inhibition of Na^{+}, K^{+} activated enzyme system by g. strophantin.
Biochem. Biophys. Acta, 1971, 241? 443.

177 - SKOU J.C. .- Sequence of steps in the (Na-K) activated enzyme systeme in relation to sodium and potassium transport.
Current. Topics Bioenergies, 1971, 4,357.

178 - SLEGERS J.F., VAN THOF, GROOTENBOER A.E..- The localisation of sodium transport sites in a forward pumping system.
Pfluegers. Arch. 1971, 327, 167.

179 - SMITH E.K.M., SAMUEL P.D. .- Abnormalities in the sodium pump of erythrocytes from patients with hyperthyroidism.
Clin. Sci. 1970, 38, 49.

180 - SNART R.S. .- The two stage nature of aldostérone response.
J. Steroid . Biochem. 1972, 3, 129.

181 - STEIN W.D., LIEB W.R., KARLICH S.J.D., EILAM Y. .- A model for active transport of sodium and potassium ions as mediated by a tetrameric enzyme.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1973, 70, 275.

182 - SUGIMOTO J.G., NAGATA M., FUGARO R. .- Strophantin toxicity and sodium ions.
Jap. Circ. J., 1970, 34, 725.

183 - TOBIN T., BANERJEE S.P., SEN A.K.,-Allosteric interactions in Na^+, K^+, ATPase.
Nature, 1970, 225, 745.

184- TOBIN T., BRODY T.L. .- Rates of dissociation of enzyme-ouabain complexes and $K_{0,5}$ values in (Na^+ K^+) ATPase from different species.
Biochem. Pharmacol. 1972, 21? 1553.

185 - USSING H.H. .- Transport of ions across cellular membranes.
Physiol. Rev. 1949, 29, 127.

186 - VESIN P. .- Potassium metabolism in man. I - Normal physiologic data.
Presse.Med., 1969, 77, 1571.

187 - VEYRAT R., GRANDCHAMP A., SCHOLER D., MULLER A.F. .- L'aldostéronisme primaire.
Schweiz. Med. Wschr., 1970, 40, 1671.

188 - VILLAMIL M.F., KLEEMAN C.R. .- The effect of ouabain and external potassium on the ion transport of rabbit red cells.
J. Gen. Physiol., 1969, 54, 576.

189 - VILLAMIL M.F., RETTORI V., SIMPSON E.F., KLEEMAN C.R. .- A defect of red blood cell potassium transport in acute myocardial infarction.
J. Lab. Clin. Med., 1970, 76, 383.

190 - WATLINGTON C.O. .- Alpha adregenic inhibition of Na^+ transport : the interaction of vasopressin and 3', 5' AMP.
Biochem. Biophys. Acta, 1969, 193, 394.

191 - WEED R.I. .- Disorders of red blood cell membranes: history and perspectives.
Seminars Hematol. 1970, 7, 249.

192 - WELT L.G., SMITH E.K.M., DUNN M., CZERWINSKI A.W., PROCTOR H., COLE C., BALFE J.W., GITELMAN H.J. .- Membrane transport defect : the sick cell .
Transactions of the Association of American Physicians, 1967, 80, 217.

193 - WELT L.G. .- Sodium and potassium transport in erythrocytes.
Clin. Sci., 1972, 42, 258.

194 - WESSEL S.F. .- Effect of ethacrynic acid and amiloride on sodium transport in human erythrocytes in vitro.
Arzneimittel Forschung, 1969, 19, 1959.

195 - WHITTAM R., AGER M.E. .- The connextion between active cation transport and metabolism in erythrocytes.
Biochem. J., 1965, 97, 214.

196 - WHITTAM R. , EPSTEIN F.H. .- The molecular mechanism of active transport.
Neurosciences, 1967, 313/26, 962.

197 -WHITTAM R., WHEELER K.M. .- Transport across cell membranes.
Annual Revue Physiol., 1970, 52, 21.

198 - WHITTAM R., CHIPPERFIELD A.R. .- Ouabain binding to the sodium pump in plasma membranes from ox brain.
Biochem. Biophys. Acta, 1973, 307, 563.

199 - WHEELER N.D., WHITTAM R. .- ATPase of the sodium pump needs phosphatidyl serine.
Nature (London), 1970, 225, 449.

200 - WIETH J.O. .- Paradoxal temperature dependant of sodium and potassium fluxes in human red blood cell.
J. Physiol., 1970, 207, 581.

201 - WOLF K., BIEG A. , FULGRAFF G. .- On the mode of action of diuretics II - Effects of ethacrynic acid on renal oxygen consumption and tubular sodium reabsorption in dog.
European J. Pharmacol., 1969, 7, 342.

202 - WOLF H.U? PETER H.W. .- Kinetics of (Na^+ K^+) ATPase of human erythrocytes membranes II inhibition of ouabain.
Biochem. Biophys. Acta. , 1972, 290, 310.

203 - YOSHIDA A , YAMADA T., KOSHIKAWA S. .- Effects of diuretics on energy metabolism.
Biochem. Pharmacol. 1971, 20, 1933.

204 - ZWAAL R.F., VAN DEENEN L.L.M. .- Interaction between lipids and proteins from human red cell membranes.
Chem. Phys. Lipids. 1970, 4, 311.

TABLE DES MATIERES

	Pages
Introduction	1
Le matériel utilisé	2
Les mouvements du sodium et du potassium au niveau des membranes	4
Etude de la pompe à sodium	6
Les malades explorés	22
L'exploration des flux sodés erythrocytaires	58
Le protocole expérimental	63
L'exposé des résultats	79
Conclusion	80
Bibliographie	81

Association Amicale des Etudiants en Pharmacie
de Lyon